NOTICE

SUR LES

TITRES ET TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

A. GABRIEL POUCHET

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Directeur du Laboratoire du Comité consultatif d'hygiène publique



DIJON

IMPRIMERIE DARANTIERE

Rue Chabot-Charny, 65

—

Avril 1894

TITRES SCIENTIFIQUES

Bourse de doctorat à la Faculté de Médecine de Paris, années 1877, 1878 et 1879.

Licencié ès-sciences, 1877.

Préparateur du cours d'hygiène, 1878.

Préparateur de chimie biologique, 1879.

Docteur en médecine, 1880.

Chef adjoint pour la chimie au laboratoire de clinique des maladies cutanées et syphilitiques, 1882.

Expert près les Tribunaux, 1882.

Agrégé de pharmacologie, 1883.

Membre de la société de médecine publique et d'hygiène professionnelle, 1883.

Membre (et vice-président pendant les années 1890 et 1891) de la société de médecine légale, 1885.

Mention honorable dans le concours du prix Bréant à l'Institut, 1885.

Auditeur près le Comité consultatif d'hygiène publique de France, 1885.

Membre titulaire du Comité consultatif d'hygiène publique de France, 1887.

Membre du Comité de rédaction des Annales d'hygiène publique et de médecine légale, 1887.

Directeur du laboratoire du Comité consultatif d'hygiène publique de France, 1889.

Chargé du cours de chimie médicale à la Faculté de médecine de Paris, pendant le deuxième semestre de 1889.

Membre correspondant de la société de médecine légale de Belgique, 1889.

Membre de la société française de dermatologie et de syphiligraphie, depuis sa fondation, 1889.

Professeur titulaire de pharmacologie à la Faculté de médecine de Paris, 1892.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

I — CHIMIE PURE

ACTION DE L'ACIDE NITRIQUE SUR LA PARAFFINE : PRODUITS DIVERS QUI EN RÉSULTENT. — (*Mémoire présenté par M. Balard à l'Académie des Sciences, séance du 3 août 1874*).

Dans ce travail, j'ai établi qu'en présence des oxydants énergiques, la paraffine fournit un acide monoatomique bien cristallisé répondant à la formule $C^{24}H^{48}O^{2}$. C'est un homologue nouveau des acides acétique et stéarique, que j'ai nommé acide paraffinique et dont j'ai étudié les sels de baryum, strontium, calcium, fer, cuivre, plomb et argent. L'existence de cet acide en quantité prepondérante dans les produits de la réaction établit définitivement que la paraffine est principalement formée d'un hydrocarbure $C^{24}H^{50}$ mélangé à des hydrocarbures saturés, homologues inférieurs. En même temps que l'acide paraffinique, l'acide nitrique donne avec la paraffine une série de termes d'oxydation inférieurs parmi lesquels domine l'acide caproïque. Il est accompagné des acides butyrique, caprylique, caprique d'un côté; succinique, adipique et pimélique de l'autre, ainsi que des dérivés nitrés de ces acides.

Dans ce travail, j'ai élucidé, d'une façon définitive, la constitution de la paraffine, substance si importante par ses nombreuses applications et qui n'avait encore donné aucun résultat aussi intéressant entre les mains des nombreux chimistes qui l'avaient maniée.

REVUE DES MÉTHODES D'ANALYSE DES PRODUITS INDUSTRIELS. — Série d'études, publiées de 1874 à 1877 dans le *Moniteur scientifique Quesneville*, études dans lesquelles, outre l'exposé et les critiques des travaux que j'analysais, j'ai décrit une série de recherches personnelles, entre autres des méthodes nouvelles pour l'analyse des alliages, l'essai des tannins, etc.

A partir de 1877, tous les mémoires ou travaux de chimie que j'ai publiés ont été consacrés à des applications médicales de la chimie : chimie biologique, toxicologie, médecine légale, hygiène, etc.

PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES DES ALDÉHYDES. — *Thèse présentée et soutenue au concours pour l'agrégation, section de pharmacologie*, 1883.

Cette étude est divisée en huit chapitres.

Chapitre I. Nature et constitution des aldéhydes et des acétones.

Chapitre II. Modes de formation et propriétés générales des aldéhydes.

Chapitre III. Métamorphoses des aldéhydes.

Chapitre IV. Appendice aux aldéhydes. Hydrates de carbone à fonction aldéhydique.

Chapitre V. Modes de formation et propriétés générales des acétones.

Chapitre VI. Métamorphoses des acétones.

Chapitre VII. Appendice aux acétones. Camphres. Carbonyles.

Chapitre VIII. Aldéhydes et acétones dans les organismes animaux et végétaux. Action physiologique.

II — CHIMIE BIOLOGIQUE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES MATIÈRES EXTRACTIVES DE L'URINE. — *(Thèse de doctorat en médecine 1880)* Elle se divise en trois parties. Une partie théorique, considérations sur les matières urinaires dites extractives ; une partie technique où j'expose mes propres recherches sur la séparation et l'étude de ces substances ; une partie physiologique et pathologique consacrée au rôle et aux variations de ces matières.

Dans la deuxième partie je donne les résultats encore incomplets auxquels j'étais arrivé sur un sujet aussi difficile. J'y décris une méthode qui permet de séparer ces substances, jusqu'ici incristallisables, en divers groupes, les

uns formés de substances cristallisées, d'autres amorphes. Parmi les premières j'ai signalé l'existence d'un alcaloïde véritable qui fut la première ptomaïne trouvée dans les humeurs normales de l'économie et dont je ne pus alors établir l'identité avec aucun des alcaloïdes connus à cette époque. Je signale également la présence constante, dans les urines normales, de l'allantoïne et de la carnine.

J'insistais déjà sur ce fait, et je mettais bien en relief la différence considérable, tant au point de vue chimique qu'au point de vue physiologique, qui existe entre ces composés alcaloïdiques et la partie incristallisable du résidu laissé par évaporation ménagée de l'urine, partie pour laquelle je proposais de réserver la dénomination de *matière extractive*.

Depuis, les recherches que j'ai faites sur les substances azotées mais incristallisables qui restent comme résidu, ont montré qu'elles n'avaient nullement la composition des matières albuminoïdes, ou des peptones, mais qu'elles se rapprochent très particulièrement de la composition des ferments de l'économie, et surtout de celle du venin de Cobra-Capello. Au point de vue physiologique, elles jouissent de propriétés éminemment toxiques, très analogues à celles du curare.

DES TRANSFORMATIONS DES MATIÈRES ALBUMINOIDES DANS L'ÉCONOMIE. — (*Thèse présentée et soutenue au concours pour l'agrégation, Section de chimie,* 1880). Cette étude est divisée en quatre chapitres.

Le premier est un aperçu général sur les matières albuminoïdes, et plus spécialement, celles qui font partie intégrante de l'organisme animal.

Le second chapitre comprend l'étude des produits dérivés de ces matières albuminoïdes que l'on peut effectuer dans le laboratoire, par des décompositions et des dédoublements méthodiques.

Le troisième chapitre est consacré à l'étude des produits de transformation des matières albuminoïdes sous l'influence des substances avec lesquelles elles se trouvent en contact

dans l'organisme : salive, suc gastrique, suc pancréatique, suc intestinal, etc.

Le quatrième et dernier chapitre a pour but d'essayer de relier les phénomènes de transformation observés chez les êtres vivants aux expériences de laboratoire, avec l'aide des données de la physiologie normale et pathologique.

J'ai pu utiliser, pour la rédaction de ce dernier chapitre, une partie des résultats de mes travaux, alors en cours d'exécution, sur les *matières extractives*. J'avais réussi à isoler, à cette époque, du résidu incristallisable de l'urine normale pour lequel je proposais de réserver la dénomination de *matière extractive*, une substance du groupe des leucéïnes, signalé pour la première fois par M. Schützenberger dans ses études sur la constitution dos albuminoïdes.

En étudiant sur les animaux l'action physiologique du produit présentant la composition de la leucéïne, j'ai eu l'occasion d'observer, depuis la publication de cette thèse, qu'il possédait une action stupéfiante très marquée.

La matière extractive obtenue à l'aide du suc musculaire, de la substance nerveuse, du pus, est au contraire plus riche en produit présentant la composition des diastases et son action sur les animaux est tétanisante.

A côté de ces deux groupes de produits j'ai signalé la présence de produits amidés, à fonction faiblement acide, non toxiques, mais violemment irritants, déterminant, à la suite d'injections sous-cutanées, la formation de volumineux abcès laissant à leur suite de vastes surfaces ulcérées à bords largement décollés, et dont la cicatrisation est parfois fort longue. Leur action est absolument locale.

J'ai consigné ces résultats dans le mémoire ci-après qui résume mes premières recherches.

MATIÈRES EXTRACTIVES, PTOMAINES ET LEUCOMAINES. LEUR ROLE EN PATHOLOGIE GÉNÉRALE. — Etude critique publiée dans la *Revue de médecine* et résumant l'ensemble des travaux faits sur ces substances au moment de cette revue écrite en 1886.

ANALYSE D'UNE SALIVE DE STOMATITE MERCURIELLE (*Annales de dermatologie et de syphiligraphie*. Août 1882).

Dans cette étude, j'attire l'attention sur la présence d'une quantité notable d'albumine dans cette salive; et j'émets l'hypothèse d'une altération de l'épithélium des glandes salivaires comparable à celle de l'épithélium des tubuli rénaux dans la néphrite albumineuse. Je n'ai pas eu l'occasion, depuis, de pouvoir vérifier cette interprétation, l'expérimentation sur les animaux ne donnant aucun résultat.

SUR UNE SUBSTANCE HYDROCARBONÉE RETIRÉE DES POUMONS ET DES CRACHATS DE PHTHISIQUES (*Académie des Sciences, séances des 21 et 28 mai 1883*). Ce corps, dont la composition est représentée par la formule $n\ C^6 H^{10} O^5$, ce qui en fait un isomère du glycogène et des dextrines, se rapproche plutôt de ces dernières par ses propriétés chimiques : il fournit, comme quelques dextrines et certaines substances sucrées, des combinaisons plombiques et zinciques qui ont permis de fixer sa constitution. Il se différencie très nettement du glycogène. Ce composé est fort intéressant au point de vue des phénomènes biologiques dont l'économie est le siège chez les phymateux. On peut, en effet, se demander si le glycogène se transforme dans le foie des phthisiques, en cet isomère qui viendrait se localiser dans les poumons ; ou bien encore, si le sucre, contenu dans le sang et provenant du glycogène du foie, se transforme, dans les poumons, en l'isomère qui vient d'être décrit ? Claude Bernard et Rouget ont démontré l'existence du glycogène dans les bronches et les vésicules pulmonaires des poumons des fœtus : ils admettaient que cette substance, imparfaitement oxydée pendant la vie intra-utérine, s'accumulait dans les poumons d'où elle disparaissait ensuite rapidement après la naissance, lorsque les oxydations commencent à se produire avec leur intensite normale. D'autre part, Kühne a signalé le glycogène dans les poumons dans quelques cas de pneumonie et de phthisie.

Il serait intéressant de rechercher la substance que je

viens d'étudier, et que ses caractères différencient nettement du glycogène (1), dans les milieux où se cultive plus ou moins facilement le bacille de la tuberculose : c'est une recherche que je me propose d'effectuer.

RECHERCHES SUR LES PTOMAINES ET LES COMPOSÉS ANALOGUES. — Depuis la publication de mes premières recherches sur les alcaloïdes existant normalement dans l'urine (*Thèse de Paris*, 1880), je n'ai pas cessé de poursuivre l'étude de cette intéressante question, et, de plus, j'ai étendu mes recherches à l'étude des alcaloïdes formés pendant la putréfaction (2).

Les premières expériences que j'ai effectuées m'ont conduit à envisager, sinon comme identiques, du moins comme très voisins, les composés de nature alcaloïdique existant normalement dans l'urine, les fèces, les diverses excrétions en un mot ; et ceux qui prennent naissance dans la putréfaction, *à l'abri de l'air*, des matières protéiques (albumine, caséine, gluten, fibrine), ou des cadavres, ou des divers organes de l'économie (foie, poumons, cerveau, etc.). Les di-

(1) Notamment, sa parfaite solubilité dans l'eau, l'absence de toute coloration sous l'influence de l'iode et surtout la réduction immédiate, à froid, de l'azotate d'argent. L'analyse élémentaire du produit pur conduit à la formule $C^{12}H^{18}O^9$ pour la substance séchée à 120° et $C^{12}H^{18}O^9 . H^2O$ pour le produit sèche dans le vide. J'ai obtenu des composés plombiques et zinciques correspondant aux formules $C^{12}H^{14}Pb^2O^9$, $C^{12}H^{12}Pb^3O^9$ et $C^{12}H^{12}Zn^3O^9 . 8Zn(OH)^2$ qui perd 4 molécules d'eau à 120°. Ce composé ne se rencontre pas dans le poumon sain, ni dans les crachats de bronchite simple.

(2) J'avais été frappé, au cours de mes travaux sur les matières extractives et les ptomaïnes, des variations très sensibles dans les résultats obtenus pour la recherche des ptomaïnes dans les divers organes ou liquides de l'économie. C'est alors que j'eus l'idée de m'adresser, pour leur extraction, à un produit qui présentât une composition aussi constante que possible et dans lequel j'avais lieu d'espérer les rencontrer en quantité suffisante pour les étudier plus efficacement. Je choisis dans ce but les eaux résiduaires de l'usine Souffrice dans laquelle on traite par l'acide sulfurique dilué les débris d'os, viandes, déchets de cuisine de toute espèce, pour en séparer les matières grasses qui sont utilisées ensuite dans l'industrie.

vers composés alcaloïdiques que l'on peut retirer tant des humeurs normales que des substances en putréfaction, sont bien certainement constitués par des mélanges ; et, très probablement, par des mélanges de corps homologues, circonstance qui vient encore ajouter aux difficultés de leur étude et de leur séparation.

Le procédé d'extraction auquel j'ai recours consiste à préparer des tannates d'alcaloïdes qui sont décomposés par l'hydrate de plomb en présence d'alcool fort, puis d'alcool étendu. L'évaporation des solutions alcooliques fournit une masse sirupeuse qui est introduite dans une cellule à dialyse. Au bout d'un temps variable, et plus ou moins complètement suivant les cas, ce mélange se sépare en deux parties :

1° Une partie liquide difficilement dialysable ; 2° Une partie contenant des substances cristallines et qui dialyse facilement.

La partie liquide obtenue avec l'urine est cette même substance pour laquelle j'ai proposé de réserver le nom de *matière extractive de l'urine.* Elle est sirupeuse, incristallisable. Elle précipite par les réactifs généraux des alcaloïdes, est neutre aux réactifs colorés, assez altérable à l'air, résinifiée par l'acide chlorhydrique et rapidement oxydée par addition de chlorure de platine à sa solution ; elle ne donne pas de chloroplatinate. Son analyse conduit d'une façon constante à la formule $C^3H^5AzO^2$.

De la partie dialysable, on peut isoler une substance dont l'analyse conduit pour la base à l'une des formules

$$C^7H^{12}Az^4O^2 \text{ ou } C^7H^{14}Az^4O^2.$$

Pour les produits de putréfaction, la partie liquide (non dialysable) m'a paru formée d'un mélange de bases volatiles et de substances variables, car l'analyse ne conduit pas à des chiffres constants ni même comparables.

La partie dialysable donne avec le chlorure de platine des sels solubles dans l'eau, mais que l'on peut séparer par addition d'alcool et ensuite d'éther. Les analyses de ces chloroplatinates ont conduit aux formules :

$(C^7H^{18}Az^2O^6HCl)^2PtCl^4$ combinaison insoluble dans l'alcool, $(C^5H^{12}Az^2O^4HCl)^2PtCl^4$ combinaison insoluble dans l'éther. Ces bases se rapprocheraient donc des *oxybétaïnes* (*Académie des Sciences, séance du 31 décembre 1883*).

Cette note a été extraite d'un travail publié *in-extenso* dans le *Moniteur scientifique Quesneville, année 1884, page 253*.

SUR LES MODIFICATIONS QUI SE PRODUISENT DANS LA COMPOSITION CHIMIQUE DE CERTAINES HUMEURS SOUS L'INFLUENCE DU CHOLÉRA ÉPIDÉMIQUE. — Ces recherches ont été entreprises au laboratoire de l'hôpital Saint-Louis au cours de l'épidémie cholérique de novembre 1884.

A. — *Sur la présence des sels biliaires dans le sang des cholériques et sur l'existence d'un alcaloïde toxique dans les déjections.* J'ai examiné, chez quatre cholériques morts pendant la période algide, le sang contenu dans le cœur et les gros vaisseaux ; et j'ai pu déceler à chaque fois la présence d'une quantité notable de sels biliaires. On sait que l'anurie est absolue ou à peu près pendant la période d'état. Or, en recueillant l'urine de malades arrivés à la période de réaction, j'y ai constaté la présence d'une quantité notable de sels biliaires.

La bile subit dans sa composition chimique des altérations fort intéressantes, qui peuvent expliquer jusqu'à un certain point la rareté de l'ictère chez les cholériques. J'ai, en effet, observé dans les quatre cas où j'ai fait l'examen méthodique du sang, que la vésicule biliaire était gorgée d'une substance semi-fluide de consistance presque gélatineuse, grisâtre, ou à peine colorée en vert et contenant une notable proportion de matières albuminoïdes.

Les déjections cholériques possèdent presque toujours une forte réaction alcaline.

Traitées par épuisement au moyen du chloroforme, elles abandonnent à ce dissolvant une substance liquide, huileuse, s'oxydant facilement, et douée d'un pouvoir extrêmement toxique. Ce composé est une ptomaïne. L'injec-

tion sous-cutanée d'une trace de ce liquide pratiquée sur une grenouille la tue rapidement avec un ralentissement considérable des mouvements du cœur ; et l'on observe après la mort une rigidité générale des plus intenses (*Académie des sciences, séance du 17 novembre 1884*).

B. — *Modifications qui se produisent dans la composition du sang, de l'urine, de la bile, des déjections.*

1° *Sang.* — Dans un cas, j'ai pu obtenir très nettement, avec le sérum, les réactions chimiques et spectroscopiques des matières colorantes biliaires.

2° *Urine.* — J'ai fait un grand nombre d'analyses de l'urine émise par les cholériques après la période d'algidité ; les résultats obtenus d'une façon constante ont été les suivants : augmentation de la quantité des matières organiques, notamment de l'urée ; diminution notable des sels minéraux.

Les sulfates présentent une légère augmentation en rapport avec celle de l'urée : la quantité d'acide sulfurique éliminé à l'état d'acide sulfoconjugué est extrêmement faible et même assez souvent nulle.

Les phosphates sont fortement diminués, surtout les phosphates terreux. Mais la diminution la plus remarquable porte sur le chlorure de sodium dont on ne trouve plus, en moyenne, que la dixième partie de la quantité existant dans l'urine normale.

Parmi les substances n'existant pas normalement dans l'urine, j'ai trouvé d'une façon constante des *sels biliaires* en grande quantité ; de l'*albumine* en proportion parfois assez considérable ; du *glucose*, souvent en très petite quantité ; enfin une substance albuminoïde particulière rappelant par beaucoup de caractères l'albuminose de Baylon.

3° *Bile.* — J'ai fait six analyses de bile incolore recueillie dans la vésicule biliaire fort peu de temps après la mort.

Dans chaque cas, j'ai observé la présence de leucine, de tyrosine, de glucose, ainsi que de globules graisseux mélangés à des cristaux d'acides gras et de cholestérine.

La bile est fortement aqueuse, le contenu d'une des vési-

cules a donné seulement 27.85 pour 1000 de résidu fixe. Il y a décomposition des sels biliaires au sein même de la vésicule; et on retrouve dans cette humeur des produits de réduction des pigments biliaires.

4° *Déjections.* — Les déjections alvines renferment une proportion relativement considérable d'urée et surtout de chlorure de sodium; j'y ai constaté, d'une façon presque constante, l'absence du scatol: les vomissements renfermaient fréquemment les éléments de la bile.

La ptomaïne, dont il a été question tout à l'heure, se présente sous forme d'un liquide primitivement incolore, offrant l'odeur caractéristique des bases pyridiques, s'oxydant à l'air et à la lumière avec une extrême rapidité en se colorant en rose, puis en brun. Sa réaction est franchement alcaline, elle forme un chlorhydrate qui se dissocie facilement sous l'influence d'une légère élévation de température et même par évaporation dans le vide: il réduit énergiquement les chlorures d'or et de platine et l'on ne peut obtenir des combinaisons définies.

En raison de la grande volatilité de cette ptomaïne et de son énergie toxique, les recherches et les essais d'épuration entrepris sur cet alcaloïde ont déterminé sur mon préparateur et moi un commencement d'intoxication qui s'est manifesté environ dix-huit heures après l'inhalation des vapeurs de la base. Ces accidents ont consisté en un frisson extrêmement intense et prolongé avec sensation de refroidissement des plus pénibles; irrégularité du pouls; crampes douloureuses dans les membres accompagnées de tremblement; nausées sans vomissements ni diarrhée; anurie absolue pendant plus de trente heures, malgré l'emploi abondant d'infusion de thé au rhum; dilatation considérable des pupilles; enfin embarras gastrique, avec état nauséeux très accentué et sensation pénible de froid pendant toute une semaine. Durant les trois premiers jours, l'urine renfermait une quantité appréciable de glucose.

Par suite de son extrême oxydabilité, cette ptomaïne, après les manipulations nécessitées par son isolement et sa

purification, ne possédait plus un pouvoir toxique aussi considérable que celui qu'elle avait manifesté au premier abord. Tandis que j'avais déterminé la mort d'une grenouille en moins de deux heures, en lui injectant sous la peau de la patte une goutte du produit brut séparé des déjections par épuisement au moyen du chloroforme ; le produit obtenu après avoir tenté la purification de l'alcaloïde, n'a pu entraîner la mort, et a seulement déterminé chez un cobaye de l'irrégularité des mouvements du cœur et un frisson passager qui n'a été suivi d'aucun accident grave.

Soumises, en présence d'une solution alcaline, à l'action oxydante de l'air, ou mieux encore de l'oxyde puce de plomb, les déjections fournissent une matière colorante d'un beau rouge cerise caractérisée par le spectre d'absorption suivant: 1° une bande d'absoption correspondant sensiblement à la raie C de Frauenhofer et la débordant un peu à droite, visible seulement avec une assez forte épaisseur de liquide coloré ; 2° une bande faible prenant à la raie D et s'étendant un peu vers sa droite ; 3° une bande très accentuée entre *b* et F, débordant à droite de F. Si l'on acidifie la solution par l'acide acétique, cette dernière bande se dédouble en deux autres, l'une tangente à *b* et s'étendant sur sa droite, la seconde, plus large, située un peu à droite de F: en même temps, la bande correspondant à la raie C disparaît.

L'existence de cette matière colorante rouge est éphémère ; la solution passe au rouge brun, puis au brun jaune, et donne, à ce moment, le spectre des pigments biliaires. On peut reproduire la teinte rouge cerise et le spectre qui la caractérise en réduisant cette dernière solution par l'amalgame de sodium.

Le choléra épidémique paraît donc être caractérisé surtout par des processus de réduction extrêmement intenses contre lesquels pourraient être employés avec succès tous les incitants vitaux et toutes les substances exagérant les combustions dans l'organisme. Les recherches qui viennent d'être exposées offrent une relation très intéressante avec le fait signalé par Ritter, de la destruction des acides bi-

liaires en solution alcaline par l'ozone, et avec la diminution de la quantité normale d'ozone dans l'air atmosphérique, mise en évidence par les observations de M. Onimus durant l'épidémie de novembre 1884.

(*Académie des Sciences, séances des 21 janvier et 9 février* 1885. Le travail qui a fait l'objet des trois communications ci-dessus a obtenu une mention honorable au concours du prix Bréant pour 1885).

NOTE SUR UNE SUBSTANCE ALCALOIDIQUE EXTRAITE DES BOUILLONS DE CULTURE DU MICROBE DE KOCH. — Dans cette note, je rapporte des expériences démontrant l'existence, dans les bouillons de culture du bacille virgule de Koch, d'une ptomaïne liquide et volatile identique à celle que j'avais obtenue précédemment en traitant les déjections des cholériques (*Académie des Sciences*, 24 août 1885).

ESSAIS SUR LES CONDITIONS DE DÉVELOPPEMENT ET DE CONSERVATION DU BACILLE TYPHIQUE. — *Académie de Médecine. Séance du* 26 *avril* 1887 (1). — J'ai cherché à reconnaître les conditions dans lesquelles se développe le mieux et se conserve le bacille typhique. Pour arriver à ce but, j'ai essayé des cultures du bacille dans divers milieux.

Je me suis servi, pour les inoculations, d'une culture pure que je dois à l'obligeance de M. Chantemesse. Les résultats auxquels je suis arrivé jusqu'alors montrent que les conditions de développement de ce micro-organisme sont enfermées dans des limites assez étroites et qu'un assez grand nombre de circonstances sont capables d'amener, sinon sa destruction, tout au moins l'arrêt de son développement.

(1) En 1886, j'avais été chargé par M. le professeur Brouardel de l'analyse chimique des eaux de Pierrefonds, où régnait une épidémie de fièvre typhoïde, alors que M. Chantemesse pratiquait leur analyse bactériologique. Je fus très frappé de ce fait que le bacille d'Eberth avait été retrouvé dans des eaux fort pures au point de vue de l'analyse chimique; et je fus ainsi conduit à rechercher dans quelles conditions se développait et se conservait le mieux le bacille typhique. Ce sont les résultats de ces recherches qui font l'objet de cette communication.

La prolifération du bacille typhique est arrêtée dans des milieux riches en matière organique, de quelque nature qu'elle soit.

Les cultures dans la gélatine peptonisée, par exemple, sont d'autant plus abondantes que la proportion de peptone est plus faible et se rapproche davantage de 1 pour 100.

Les sels de cuivre, de potassium, d'ammonium, même en proportion assez minime, s'opposent au développement du bacille ; il en est de même des acides. Le liquide de Raulin le tue rapidement.

Une liqueur sucrée ou albumineuse constitue un mauvais milieu de culture.

Une gélatine composée de la façon suivante :

Eau distillée	1000 gr.
Tartrate neutre de potasse . . .	1 gr.
Sucre	20 gr.
Phosphate d'ammoniaque . . .	1 gr.
Sulfate de magnésie	0 gr. 5
Extrait de viande.	25 gr.
Gélatine	150 gr.

dans laquelle prolifèrent avec activité la plus grande partie des micro-organismes contenus dans les eaux, ne permet pas le développement du bacille typhique, mais il y conserve sa vitalité, et il prolifère énergiquement si l'on vient à ensemencer un bon milieu de culture (du bouillon d'intestin, par exemple) avec quelques gouttes de ce mélange préalablement inoculé.

De même, le bacille typhique se conserve et se développe beaucoup mieux dans l'eau pure que dans l'eau souillée.

Le meilleur milieu de culture me paraît constitué par une gélatine nutritive, préparée avec un bouillon obtenu, dans les mêmes conditions que celles suivant lesquelles on prépare habituellement le bouillon de veau, à l'aide de l'intestin débarrassé par lavage des matières fécales.

Dans un semblable milieu, la prolifération est très active et les cultures sont plus belles que dans tout autre milieu.

J'ai pensé qu'il serait intéressant de rapprocher ce résultat expérimental, de ce fait que les lésions anatomo-pathologiques de la fièvre typhoïde siègent principalement dans l'intestin, et je me propose de faire une recherche analogue sur le bacille du choléra.

Depuis la publication de cette communication, j'ai pu, à maintes reprises, vérifier cette assertion ; et j'ai souvent eu l'occasion de faire remarquer aux membres de la commission des eaux du Comité consultatif d'hygiène publique, que, dans les recherches analytiques effectuées à l'occasion d'épidémies de fièvre typhoïde, la découverte du bacille typhique avait lieu, presque toujours, dans les eaux parfois fort pures et pauvres en matières organiques. Dans quelques cas, cependant, il m'est arrivé de rencontrer le bacille typhique dans des eaux très sales, fortement chargées de matières organiques ; mais ces cas sont, de beaucoup, les moins nombreux. (Consulter à ce sujet, les analyses rapportées dans mes « *Rapports sur les travaux du laboratoire du comité consultatif d'hygiène publique* »).

Relativement aux expériences qui consistent à mêler à des eaux de diverses provenances des cultures pures du bacille typhique, les résultats négatifs que l'on peut obtenir quant à la persistance du bacille d'Eberth, lorsqu'on le recherche au bout de quelques jours, ne doivent être interprétés qu'avec une extrême circonspection. On n'est jamais sûr, en effet, qu'il n'existe pas, dans l'eau servant à l'expérience, une cause de destruction ou de dégénérescence du micro-organisme, comparable à celle que détermine la présence d'une trace d'argent, ou l'absence du zinc, dans les cultures de l'aspergillus niger.

Dans de semblables cas, l'analyse chimique est impuissante, actuellement ; et c'est un heureux hasard, secondé, il est vrai, par une judicieuse critique des conditions expérimentales, qui peut seul mettre sur la voie d'une pareille observation.

III — CHIMIE APPLIQUÉE A LA PHARMACOLOGIE

ÉTUDE SUR LES COMBINAISONS DES PHÉNOLS MONOATOMIQUES AVEC LE MERCURE ET LE CALOMEL ET SUR LEUR EMPLOI EN THÉRAPEUTIQUE (*Académie de Médecine, séance du 7 février 1888*). — J'ai obtenu des combinaisons du phénol, du naphtol et de l'anthrol avec le mercure et avec le calomel, j'étudie en ce moment leur action thérapeutique et antiseptique.

Une série de ces combinaisons est formée par l'union d'une molécule de mercure-phénol avec une molécule de calomel et quatre molécules d'eau. Ces produits sont désignés sous les dénominations de mercure-phénol-calomel, mercure-naphtol-calomel, mercure-anthrol-calomel.

Une autre série de combinaisons résulte de la substitution du radical phényl ou naphtyl à un atome de chlore du sublimé : je donne à ces produits les dénominations de phényl-chlorure-mercurique et naphtyl-chlorure-mercurique.

J'étudie en ce moment les propriétés thérapeutiques de ces composés en injection intra-musculaire pour remplacer le calomel ou l'oxyde jaune dans le traitement de la syphilis par la méthode de Scarenzio ; et à titre d'antiseptiques, notamment pour réaliser l'antisepsie intestinale suivant la méthode de M. Bouchard.

La constitution de ces composés permet d'espérer de bons résultats quant à leur valeur comme antiseptiques. La combinaison du mercure avec les radicaux phénoliques semble, en effet, d'après mes premières expériences sur les animaux, atténuer notablement la toxicité du métal dont la mise en liberté par suite de réactions secondaires est assez lente pour pouvoir constituer une réserve d'agent antiseptique n'exerçant pas d'action nuisible sur l'économie.

D'autre part, l'affinité de la combinaison mercurielle des phénols pour le calomel ne semble pas être assez énergique pour que ce dernier composé n'ait pas une part assez impor-

tante dans l'action générale. Si l'on a égard à la teneur en calomel et en mercure combiné aux phénols de chacun de ces composés, on voit que la proportion totale de mercure contenue dans chacun est assez considérable pour justifier une activité thérapeutique qui ne peut qu'être heureusement influencée par la présence des radicaux phénoliques qui l'accompagnent.

Le composé C^6H^5 (Hg*Cl*) qui résulte de l'action du phénol sodé sur le chlorure mercurique renferme 64 pour 100 de mercure et l'étude de son action thérapeutique et antiseptique comparée à celle du mercure-phénol-calomel sera des plus intéressantes, car elle permettra de comparer la valeur thérapeutique et antiseptique de quantités égales de mercure dans des poids égaux de composés dans lesquels ce métal est, d'un côté, combiné en totalité à un radical organique, et de l'autre côté, combiné pour la majeure partie à un élément minéral.

Le phényl-chlorure-mercurique et le naphtyl-chlorure-mercurique étant tous deux un peu solubles dans l'éther, cette solution pourrait être avantageusement employée comme antiseptique pour le traitement des abcès froids par injections interstitielles.

(L'expérimentation physiologique pratiquée sur les animaux n'a pas fourni les résultats que je comptais obtenir par l'emploi de ces produits et l'inconstance des résultats obtenus ne permettrait pas de tenter l'emploi thérapeutique de ces composés. Tandis que dans quelques expériences il a été possible d'injecter dans les muscles de la cuisse de chiens des quantités massives de ces combinaisons, dans d'autres cas, au contraire, il s'est produit des accidents qui ont été jusqu'à déterminer la mort. Ces combinaisons paraissent assez peu stables; et, suivant les conditions, impossibles à préciser, dans lesquelles elles se trouvent dans l'organisme, le mercure paraît agir avec tout son pouvoir irritant et toxique lorsque la combinaison a pu éprouver une décomposition rapide).

RECHERCHES SUR LE MÉCANISME DE L'ACTION THÉRAPEUTIQUE ET DE L'ACTION TOXIQUE DES ACIDES CHRYSOPHANIQUE ET PYROGALLIQUE. — Pendant la durée de mon séjour à l'hôpital Saint-Louis comme chef du laboratoire de M. le professeur Fournier, j'avais été frappé de l'action intense, parfois même toxique, exercée sur certains sujets par les pommades à l'acide chrysophanique du commerce (ou plus exactement chrysarobine) et à l'acide pyrogallique. Quelques essais préliminaires me donnèrent à penser que la chrysarobine, soluble dans l'eau seulement en présence des alcalis et acquérant ainsi la propriété d'absorber de l'oxygène, trouvait dans les liquides alcalins de l'économie, la sueur et le sang par exemple, des milieux favorables à sa dissolution, et qu'en conséquence, c'est par action réductrice qu'elle doit agir sur les milieux de l'organisme. L'expérimentation parut confirmer cette interprétation ; et je fus ainsi conduit à étudier le mécanisme de l'action thérapeutique et toxique de la chrysarobine ainsi que celle de l'acide pyrogallique utilisé dans les mêmes conditions.

La guérison du psoriasis par l'emploi de la chrysarobine n'est obtenue qu'au prix d'un érythème plus ou moins intense, érythème qui n'est, en quelque sorte, que le premier degré de l'action toxique du médicament. A l'action irritante propre de la chrysarobine, action substitutive utilisée pour la guérison de certaines dermatoses, vient encore se joindre son action générale qui est justiciable, non seulement d'une action réductrice énergique, mais encore de la formation d'une proportion plus ou moins considérable d'*oxyde de carbone*, suivant les circonstances, et dont la genèse permet d'interpréter facilement et exactement les accidents toxiques violents que détermine l'absorption des acides chrysophanique et pyrogallique.

C'est grâce à sa très faible et lente solubilité que la chrysarobine ne détermine pas immédiatement l'explosion des graves accidents que l'on peut observer avec l'acide pyrogallique, très soluble dans l'eau. Mais qu'on la place dans

des conditions qui favorisent sa dissolution, alors se déroule rapidement toute une série de symptômes graves, en tous points semblables à ceux que produit l'acide pyrogallique, et aboutissant promptement à la mort.

Les altérations du sang sont particulièrement remarquables, au cours de ces intoxications. On constate facilement la présence de la méthémoglobine, qui apparaît aussi dans l'urine, et l'on peut extraire par la pompe à mercure une petite quantité d'oxyde de carbone.

Les phénomènes d'intoxication sont extrêmement intenses quand la chrysarobine est introduite, en suspension dans de la glycérine, par voie d'injection intra-veineuse ; ils sont presque foudroyants si l'on emploie l'acide pyrogallique. Aux doses de 25 à 30 milligrammes par kilog de poids vif, la chrysarobine amène la mort chez le chien en un temps qui varie entre deux heures et demie et trois heures. Les premiers symptômes sont ceux d'une violente irritation gastro-intestinale caractérisée par des vomissements alimentaires d'abord, glaireux ensuite, des selles diarrhéiques assez souvent sanguinolentes, avec mictions fréquentes. Puis ces symptômes n'ont bientôt plus qu'une importance secondaire, en présence de l'apparition d'accidents plus graves : dyspnée, troubles cardiaques et circulatoires, angoisse respiratoire, suffocation imminente ; et, comme dernier terme, asphyxie, ainsi que le démontre l'autopsie. Les résultats de l'expérimentation physiologique ont été absolument les mêmes en injectant dans les veines de chiens une solution de chrysarobine dans la soude diluée maintenue soigneusement à l'abri de l'influence de l'air pour éviter son oxydation avant le contact avec le liquide sanguin. C'est donc bien à l'action propre de la chrysarobine introduite dans le torrent circulatoire (ou bien à l'action de même espèce de l'acide pyrogallique) qu'il faut attribuer les phénomènes d'intoxication, ainsi que la production, *au sein même du sang et comme produit de la transformation des acides chrysophanique et pyrogallique*, de l'oxyde de carbone.

Le mécanisme de l'action violemment toxique de l'acide chrysophanique ainsi que de l'acide pyrogallique introduits dans la circulation, me semble donc devoir être attribué à l'action réductrice intense exercée par ces agents au contact du sang ; mais, surtout, à la production concomitante d'oxyde de carbone. D'ailleurs, ainsi que je m'en suis assuré, de l'oxyde de carbone peut être reconnu, à l'analyse chimique, dans un mélange de sang frais et d'acide chrysophanique ou pyrogallique abandonné quelque temps dans un flacon fermé.

L'activité de l'acide pyrogallique, de beaucoup supérieure à celle de la chrysarobine ou acide chrysophanique du commerce, s'explique, non seulement par des différences de propriétés physiques (différence considérable de solubilité), mais encore par ce fait que l'acide pyrogallique est un phénol triatomique, tandis que la chrysarobine est un phénol diatomique. Ils appartiennent à deux séries différentes; le pyrogallol à la série de la benzine, le chrysophanol (1) à la série du methyl-anthracène ; et, de plus, ce dernier renferme un groupement quinonique. Le chrysophanol peut donc être considéré comme un corps déjà oxydé, et en raison de ses trois oxhydryles phénoliques, le pyrogallol est beaucoup plus avide d'oxygène que le chrysophanol.

D'après ce qui vient d'être exposé, la chrysarobine et l'acide pyrogallique n'agissant probablement surtout que comme agents réducteurs, j'ai essayé de leur substituer d'autres agents de réduction ne présentant pas leur pouvoir toxique. J'ai essayé le protochlorure d'étain et le bisulfite de soude. Les résultats obtenus, suffisants peut-être à confirmer l'exactitude de l'interprétation théorique, ne permettent pas jusqu'ici d'entrevoir l'application de ce traitement à la pratique, par suite de la rapidité avec laquelle ces agents

(1) En raison de leurs propriétés chimiques et de leur constitution, actuellement bien établie, les dénominations de *pyrogallol* et de *chrysophanol* sont celles qui conviennent le mieux à ces composés parce qu'elles rappellent tout à la fois leur origine, leur caractère phénolique et leurs propriétés générales.

s'oxydent spontanément au contact de l'air. Avec la chrysarobine et l'acide pyrogallique, l'oxydation est lente, progressive, et subordonnée à l'absorption de l'agent médicamenteux ou à la sécrétion de la sueur, puisqu'il lui faut être au contact d'une solution faiblement alcaline pour exercer son action réductrice. Au contraire, les agents minéraux que j'ai pu essayer sont immédiatement et constamment réducteurs jusqu'à leur entière transformation ; et cette propriété exigerait leur renouvellement presque continu à la surface de la peau. Peut-être aussi l'action irritante locale de la chrysarobine et de l'acide pyrogallique est-elle utile et même nécessaire pour le succès du traitement. De nouveaux essais et des procédés différents d'application de ces agents réducteurs permettront peut-être d'arriver à les rendre utilisables pratiquement.

[Les détails des recherches et expériences qui font l'objet de cette note ont été reproduits dans une thèse de doctorat faite sous ma direction par M. Emile Godart, en 1886, au laboratoire de l'hôpital Saint-Louis, et intitulée « *De la chrysarobine ou acide chrysophanique du commerce. Contribution à son étude clinique et physiologique.* »]

IV — CHIMIE APPLIQUÉE A LA TOXICOLOGIE ET A LA MÉDECINE LÉGALE

Les premiers travaux que j'ai publiés à ce sujet sont relatifs à la recherche et au dosage des substances minérales toxiques. Ils comprennent une série de mémoires dont voici les principaux.

RECHERCHE DU PLOMB DANS LES ORGANES D'UN HOMME MORT D'INTOXICATION SATURNINE. (*Bulletin de la Société de Biologie, 1879.*) Cette recherche, comme toutes celles qui se bornent à de simples dosages, n'aurait qu'un intérêt très relatif, si je n'avais été amené à étudier à ce sujet les diverses méthodes qui permettent d'extraire les métaux

toxiques des matières animales. Les procédés donnés par les auteurs classiques, pour la recherche du plomb en particulier, sont tous erronés ou insuffisants. Celui publié par M. le professeur Armand Gautier, quoique sûr dans son résultat, est d'une pratique un peu longue, comme il l'a reconnu lui-même. Après avoir oxydé les matières organiques par l'acide nitrique, je les chauffe avec du bisulfate de potasse qui les détruit entièrement ; puis j'électrolyse la liqueur. Le plomb, le mercure et la plupart des métaux vénéneux se précipitent sur la lame de platine et peuvent être ainsi facilement séparés et dosés sans perte.

C'est cette même voie que j'ai suivie dans la note suivante présentée le 28 juillet 1879 à l'Académie des sciences. J'y ai montré que certains métaux tels que le plomb peuvent en partie s'éliminer par la salive (on connaissait depuis longtemps ce fait pour le mercure) ; qu'au contraire l'arsenic ne s'y retrouve pas. J'ai constaté également l'absence de toute trace de glucose dans la salive des diabétiques, et la présence de l'albumine en quantité notable (2,57 pour 1000) dans celle d'un malade atteint d'albuminurie (1).

Continuant cette série de recherches relatives au dosage et à l'élimination des métaux toxiques, j'ai voulu constater si l'iodure de potassium, qu'on ordonne avec raison dans l'hydrargyrie, avait quelque utilité pour éliminer le plomb chez les saturnins. J'ai démontré au cours d'un travail publié en 1880 dans les *Archives de Physiologie* (2) que les saturnins, atteints de coliques aiguës, éliminent, à ce moment, 1 milligramme environ de plomb par litre d'urine. Dès qu'on les soumet au traitement par l'iodure alcalin, cette quantité triple et même quadruple. Mais (et c'est ici une observation d'une certaine portée au point de vue général de la désassimilation), peu à peu, la quantité de

(1) Recherche des substances toxiques et médicamenteuses dans la salive (Comptes-rendus de l'académie des sciences, 28 juillet 1879).

(2) Action de l'iodure de potassium sur l'élimination du plomb par l'urine chez les saturnins (Archives de physiologie, 2e série, t. VII, 1880).

métal ainsi éliminée retombe à la normale puis au-dessous, quoique l'on continue le traitement par l'iodure. Qu'on le cesse, au contraire, et qu'au bout de 15 à 18 jours on revienne à l'iodure de potassium, une nouvelle quantité de plomb sera éliminée pendant 2 à 3 jours, comme si celle-ci avait besoin, avant que d'être excrétée sous forme d'iodure double, de subir dans l'économie une sorte d'élaboration probablement connexe de la lente oxydation des albuminates plombiques qui s'étaient formés.

Pour terminer ce qui a trait à la recherche des métaux dans l'économie, j'ajouterai que j'ai publié encore, en 1880, dans le *Bulletin de la Société anatomique*, une analyse des cendres du poumon d'un ouvrier broyeur d'émeri mort d'une pneumonie chronique. Ces poumons contenaient une quantité énorme d'oxyde de fer, 49 pour 100 du poids de la substance sèche (1).

SUR UN PROCÉDÉ DE DESTRUCTION TOTALE DES MATIÈRES ORGANIQUES POUR LA RECHERCHE DES SUBSTANCES MINÉRALES TOXIQUES (*Académie des Sciences, séance du 31 janvier 1881*). — A l'aide de ce procédé il est possible d'obtenir une destruction parfaite des matières organiques sans perdre de quantité sensible des poisons minéraux volatils, tels que le plomb et le mercure, que l'on peut isoler et peser alors avec la plus grande exactitude.

EMPOISONNEMENT ARSENICAL DÉTERMINÉ PAR L'ALLAITEMENT (*Rapport médico-légal, en collaboration avec M. le professeur Brouardel*).— Cette étude a fourni des résultats intéressants tant au point de vue thérapeutique qu'au point de vue médico-légal. J'ai été amené, pour élucider cette question, à faire des essais sur des animaux en lactation et j'ai pu même démontrer le passage de l'arsenic dans le lait de plusieurs nourrices absorbant tous les jours une dose faible de liqueur de Fowler. Dans un cas, entre autres, chez une

(1) Analyse des cendres du poumon d'un ouvrier broyeur d'émeri. Sidérose pulmonaire (Société anatomique, séance du 9 janvier 1880)

nourrice absorbant de la liqueur de Fowler depuis six jours, à la dose de douze gouttes par jour, la proportion maxima d'arsenic éliminée par le lait s'éleva à la dose de un milligramme d'arsenic pour 100 grammes de lait.

Au cours de ces recherches, j'ai été amené également à constater que chez les animaux nouveau-nés (chiens) la localisation de l'arsenic est à peu près nulle dans le tissu osseux ainsi que son élimination par la peau et par les poils, contrairement à ce qui a lieu pour les animaux adultes.

Cette expertise présente un intérêt médico-légal incontestable : nous n'avons trouvé dans les auteurs aucun cas analogue. Enfin, elle contient un autre enseignement : il faut dorénavant songer, lorsque l'on prescrit une préparation arsenicale à une nourrice, aux conséquences possibles pour son nourrisson. Le lait semble, en effet, une voie d'élection pour l'élimination de l'arsenic ; il vaut donc mieux, à moins d'indication absolument impérieuse, s'abstenir de cette médication pendant l'allaitement (Ce rapport a été publié *in extenso* dans les *Annales d'hygiène publique et de médecine légale*, 1885).

ACCIDENTS PROVOQUÉS PAR L'ABUS DU SEIGLE ERGOTÉ. AVORTEMENTS MULTIPLES. MORT AVEC GANGRÈNE DES EXTRÉMITÉS. — *Rapport médico-légal. Annales d'hygiène et de médecine légale*, 1886. — Cette étude est intéressante parce qu'elle a permis, d'une part, d'établir à quatre reprises l'action abortive manifeste du seigle ergoté ingéré par la voie stomacale ; d'autre part, la présence de l'ergotinine et surtout des matières colorantes spécifiques de l'ergot, dans les viscères et les extrémités atteintes de gangrène. J'ai indiqué des méthodes de recherches et des caractères spectroscopiques particuliers de ces matières colorantes, en contrôlant les essais faits sur le cadavre par l'expérimentation physiologique sur les animaux.

SUR UN CAS DE MORT PAR INHALATION DE PROTOXYDE D'AZOTE. — Rapport médico-légal fait en collaboration avec

M. le professeur Brouardel et inséré dans le *Traité de médecine légale, de jurisprudence médicale et de toxicologie.*

INFLUENCES PERTURBATRICES APPORTÉES PAR LES PTOMAINES DANS LES RÉSULTATS DE L'EXPÉRIMENTATION PHYSIOLOGIQUE EN TOXICOLOGIE : APPLICATION A LA RECHERCHE DE LA VÉRATRINE. — Au cours de mes recherches sur les ptomaïnes, j'avais été frappé de l'abolition de l'excito-motricité déterminée par quelques-unes de ces substances, et notamment par les ptomaïnes volatiles se rapprochant des bases de la série pyridique. Je fus ainsi amené à étudier l'action physiologique de ces dernières et à constater l'identité de leur action, quant à l'abolition de l'excito-motricité, avec celle de certains mélanges de bases volatiles que l'on rencontre assez communément au début de la putréfaction. J'ai eu l'occasion d'observer un cas dans lequel le tracé musculaire obtenu à l'aide d'une grenouille ne présentait pas la forme caractéristique que donne la vératrine, bien que cette expérience fût effectuée avec les produits du traitement des viscères d'un chien empoisonné avec de la vératrine, et que les réactions chimiques de cet alcaloïde fussent très nettes dans les solutions employées. Grâce à des recherches antérieures faites avec des ptomaïnes, ayant été conduit à penser que cette anomalie était due à la présence des ptomaïnes mélangées aux solutions utilisées pour ces expériences, j'entrepris une série de recherches dans le but de vérifier si les ptomaïnes mélangées à une solution de chlorhydrate de vératrine modifiaient la forme du tracé musculaire d'une grenouille.

Au cours de ces recherches, ayant été frappé des imperfections que présentaient les interrupteurs de courant habituellement employés, je fus conduit à imaginer un instrument permettant d'abord d'isoler, dans les appareils à chariot de du Bois Reymond, le courant de fermeture du courant de rupture, et de donner, à intervalles réguliers, une excitation aussi brusque et courte que possible.

L'appareil construit sur mes indications par M. Chardin réalise les conditions suivantes :

1° Durée d'excitation infiniment courte ;

2° Excitations produites à intervalles réguliers et variables au gré de l'opérateur ;

3° Isolement des courants de fermeture et de rupture ;

4° Possibilité de faire varier la durée de la période de repos entre les excitations produites par le courant direct et le courant inverse.

A l'aide de cet appareil, j'ai obtenu les courbes caractéristiques de la vératrine avec *un cinquantième de milligramme,* les excitations se produisant toutes les cinq minutes, alors qu'avec les autres interrupteurs on n'obtient rien du tout dans ces conditions.

J'ai pu commencer ainsi par déterminer l'influence exercée sur la forme de la courbe par l'intensité et le sens du courant, la durée des périodes de repos, et vérifier une fois de plus combien est sensible et délicate, dans certaines conditions bien déterminées, la réaction physiologique de la vératrine.

Poursuivant alors mes recherches, j'ai établi, par une série d'expériences avec tracés à l'appui :

1° Que l'addition de ptomaïnes à du chlorhydrate de vératrine changeait notablement, et même annulait la forme caractéristique de la courbe de la vératrine.

2° Que le muscle déjà influencé par la vératrine restait longtemps sous cette influence, malgré l'injection des ptomaïnes, et que la forme de la courbe ne changeait guère qu'au moment de l'abolition de l'excito-motricité par ces ptomaïnes.

Il faut entendre ici par *ptomaïnes* ces produits alcaloïdiques, mal définis, mélanges d'amines et d'amides, que l'on obtient toujours en appliquant les diverses méthodes de recherches chimiques à des viscères ayant subi une putréfaction plus ou moins avancée : ce mot ici n'a rien de spécifique, et ne désigne pas telle base plutôt que telle autre.

L'identité des résultats obtenus avec les bases pyridiques

est fort intéressante, car il est prouvé maintenant que ces composés forment la majeure partie de ces produits alcaloïdiques, qui sont désignés ici par l'appellation de ptomaïnes.

Cette action perturbatrice produite par le mélange des ptomaïnes à la vératrine n'est que passagère, à cause de la facile destruction de ces ptomaïnes. En abandonnant simplement à l'air libre et à la lumière, sous une cloche, le mélange de chlorhydrate de ptomaïnes et de vératrine, les ptomaïnes se détruisent peu à peu par oxydation, tandis que la vératrine, plus stable, reste inaltérée, au moins durant quelque temps ; cela permet d'obtenir alors les tracés caractéristiques. (*Société de médecine légale, 11 juillet 1887.*)

INTOXICATION ACCIDENTELLE PAR L'OXYDE DE CARBONE. — *Rapport médico-légal en collaboration avec M. le professeur Brouardel.* (*Annales d'hygiène publique et de médecine légale*, 1888). Les recherches relatives à cette affaire m'ont permis de déceler avec toute certitude la présence de l'oxyde de carbone, plus de soixante heures après l'accident, dans le sang d'un individu qui n'avait pas succombé à l'intoxication. La persistance de l'oxyde de carbone dans le sang pendant un temps souvent fort long pourra peut-être fournir d'utiles indications pour interpréter les accidents persistants que ce genre d'intoxication détermine si fréquemment. Les perversions de la mémoire, les paralysies partielles, peuvent être, en effet, sous la dépendance de troubles dans la nutrition cellulaire ; et leur disparition graduelle pourrait coïncider avec l'élimination ou la transformation du gaz toxique.

INTOXICATION ACCIDENTELLE PAR L'ATROPINE. QUESTIONS DE RESPONSABILITÉ POUR LE MÉDECIN ET LE PHARMACIEN. *Rapport médico-légal* (*Annales d'hygiène publique et de médecine légale*, 1889).

INTOXICATIONS MULTIPLES PAR L'ARSENIC. RELATION MÉDICO-LÉGALE DE L'AFFAIRE PASTRÉ-BEAUSSIER. — Très importante étude médico-légale, faite en collaboration avec

M. le professeur Brouardel. Les recherches nécessitées par cette affaire m'ont permis de vérifier sur l'homme les recherches que j'avais entreprises en 1878 et 1879 à propos de l'affaire Danval et que j'avais continuées et terminées en 1884. Ces résultats montrent que l'on peut considérer comme entièrement acquis à la toxicologie humaine les faits de localisation de l'arsenic dans le tissu spongieux des os et sa longue persistance dans ces organes où on peut le retrouver longtemps après qu'il a complètement disparu du reste de l'économie. C'est d'ailleurs cette application que j'avais eu déjà l'occasion de vérifier une fois, dans des conditions moins certaines, il est vrai, qui nous conduisit à suspecter chez les malades et les morts du Havre l'intoxication arsenicale.

(Ce travail a paru *in extenso* dans les *Annales d'hygiène et de médecine légale*, 1889, et a fait aussi l'objet d'une communication de M. le professeur Brouardel à *l'Académie de Médecine, séance du 2 juillet 1889*) (1).

(1) Au sujet de cette communication, M. le professeur Armand Gautier a revendiqué la priorité de ces recherches pour M. Skolosuboff en rappelant les expériences que ce dernier avait faites à son laboratoire; mais M. Gautier a évidemment confondu avec les recherches que je faisais moi-même à ce laboratoire, presque en même temps que M. Skolosuboff d'une part et M. Danjoy d'autre part. Il suffit, pour s'en convaincre, de se reporter au « Rapport sur l'École pratique des hautes études pour 1878-1879 » : le § 12 concernant le laboratoire de chimie biologique à la Faculté de médecine a été rédigé par M. Gautier, et il mentionne, à la page 65 de ce recueil, mes *Recherches sur la localisation de l'arsenic dans le tissu osseux*, comme étant en cours d'exécution. D'ailleurs, si l'hypothèse de cette localisation avait été faite par Dragendorff, elle n'avait pas été vérifiée par lui, et le seul travail qui puisse se rapporter à ce fait est une étude datant de 1863, publiée par Roussin, sous le titre « de l'assimilation des substances isomorphes ». Il y est fait mention de quelques expériences effectuées sur les animaux, mais Roussin n'a pas vu la différence considérable qui existe, au point de vue de cette localisation, entre le tissu spongieux et le tissu compact des os, différence que je signalais très nettement à propos des localisations de l'arsenic dans le *Traité de médecine légale*, etc. Du reste, Roussin attribuait une si faible portée aux résultats qu'il avait obtenus, qu'il n'en fait même pas mention dans l'édition parue en 1872 de

CONGRÉS DE MÉDECINE LÉGALE DE PARIS EN 1889. — Sur quelques-uns des symptômes de l'intoxication arsenicale aiguë et chronique ; et sur les modes et la durée de l'élimination hors du corps humain de l'arsenic et de ses composés (En collaboration avec M. le professeur Brouardel).

RECHERCHE DU SANG DANS LES EXPERTISES MÉDICO-LÉGALES. — *Annales d'hygiène publique et de médecine légale,* 1889.

DICTIONNAIRE ENCYCLOPÉDIQUE DES SCIENCES MÉDICALES. Articles — *Empoisonnements.* — *Poisons.* — *Ptomaïnes.* — *Toxicologie.*

l'*Etude médico-légale et clinique sur l'empoisonnement* qu'il publia en collaboration avec Tardieu.

Dans la séance de l'Académie de Médecine du 23 juillet 1889, M. Gautier, revenant sur cette question, à propos du travail de Roussin signalé par M. Marty, ajoute à ses objections que la preuve de la substitution de l'arsenic au phosphore dans les os n'a été fournie par personne : je pense de même ; et j'ajoute que mes recherches sont tout à fait en contradiction avec cette hypothèse ; car, si cette substitution se faisait, ce ne seraient pas des milligrammes, mais bien des grammes d'arsenic que l'on devrait retrouver dans les os. C'est même probablement, parce que Roussin n'y a pas rencontré ces quantités massives, qu'il devait s'attendre à y retrouver, qu'il n'a pas fait mention de l'application de ses recherches à la toxicologie : le titre de son mémoire n'est pas d'accord en effet avec l'hypothèse d'une simple localisation, mais bien avec celle d'une substitution. Pour ma part, si j'ai eu, au début, l'idée d'une substitution possible, j'ai dû l'abandonner bien vite en présence des petites quantités d'arsenic que j'ai pu retrouver à l'analyse et ne plus retenir que le fait de la localisation, fait très net et très certain.

J'ignorais, au moment où j'ai fait ces recherches, les résultats obtenus par Roussin ; et je crois, en dépit de toutes ces discussions, avoir démontré le premier, par des analyses exactes et de nombreuses recherches toxicologiques, effectuées tant sur l'homme que sur les animaux, le fait de la localisation spéciale de l'arsenic dans le tissu spongieux des os et sa très lente élimination : ces deux faits sont d'une importance considérable au point de vue médico-légal et ne sauraient plus, actuellement, être discutés.

TRAITÉ DE MÉDECINE LÉGALE, DE JURISPRUDENCE MÉDICALE ET DE TOXICOLOGIE (en collaboration avec MM. Legrand du Saulle et Georges Berryer). — Ma part de collaboration à cet ouvrage est très importante : elle comprend : le chapitre XVII des *empoisonnements* (page 1146 à 1210); toute la *toxicologie* et les *applications de la chimie et de la micrographie à la médecine légale* divisées en deux chapitres. Le chapitre premier traite de la toxicologie (pages 1392 à 1540); le second, de l'examen des taches de toutes provenances, des debris de tissus, poils, cheveux, etc. (page 1543 à 1658). J'ai reproduit dans ce traité une méthode générale de recherches, qui m'est personnelle, pour les expertises de toxicologie.

V — CHIMIE APPLIQUÉE A L'HYGIÈNE

Les applications de la chimie à l'hygiène ont été pour moi l'occasion d'étudier la répartition du plomb, de l'étain et d'autres substances minérales dans les conserves alimentaires et les boissons,ainsi que dans les alliages et les ustensiles culinaires. L'addition aux aliments de substances ayant pour but d'assurer leur conservation m'a fourni l'occasion d'étudier expérimentalement, au point de vue de leur action sur l'économie, l'acide benzoïque, l'acide borique, l'acide salicylique, la saccharine, etc. Au sujet de cette dernière substance, j'ai été conduit à instituer des essais de digestion artificielle qui m'ont démontré l'influence fâcheuse de la saccharine sur l'action des diastases (salive, suc gastrique, suc pancréatique) et la production de méthémoglobine dans le sang, quand on l'introduit par voie d'injection intra-veineuse chez le chien.

La plupart de ces recherches ont fait l'objet de mémoires insérés, soit dans les *Annales d'hygiène publique et de médecine légale*, soit dans le *Recueil des travaux du comité consultatif d'hygiène publique.*

ÉTUDE SUR L'HYGIÈNE DES OUVRIERS DANS LES FABRIQUES D'ALLUMETTES. — *Revue d'hygiène et de police sanitaire* 1888.

NOTE SUR LES VINS DE CALIFORNIE. — *Annales d'hygiène publique et de médecine légale,* 1889.

ETUDE CRITIQUE SUR LES PROCÉDÉS D'ÉPURATION ET DE STÉRILISATION DES EAUX DE BOISSON. — *Annales d'hygiène pubtique et de médecine légale,* 1891.

LA STRONTIANE AU POINT DE VUE DE L'HYGIÈNE, SON EMPLOI DANS LA RAFFINERIE DU SUCRE ET LE DÉPLATRAGE DES VINS. — (*Annales d'hygiène publique et de médecine légale,* 1892). Voici les conclusions que j'ai pu tirer de ce travail, au point de vue de l'action physiologique des sels de strontium et de leur élimination par l'urine.

L'action des quantités massives de chlorure de strontium en injections intra-veineuses, s'est traduite par une irritation purement locale, ayant entraîné dans un cas des désordres graves (phlegmon de la cuisse), mais tels que toute substance irritante en aurait produits. La toxicité paraît absolument nulle, car la trace d'albumine que l'on peut déceler, dans l'urine le lendemain et le surlendemain de l'injection. peut être attribuée, soit à l'irritation, soit plutôt à l'action osmotique d'une solution saline assez dense brusquement introduite dans le torrent circulatoire. L'accroissement de l'excrétion de l'urée, accroissement qui semble cesser en même temps que l'élimination du strontium par l'urine, doit, au contraire, être attribué à l'action propre de ce corps ; il avait déjà été observé par M. Ismaïl Hassan qui le signale dans sa thèse inaugurale ; et il paraît justifier son opinion que la strontiane agirait, dans le cas de rhumatisme articulaire chronique, en activant les combustions organiques, ce que semble démontrer encore la disparition des urates dans l'urine.

CONGRÈS D'HYGIÈNE DE PARIS EN 1889.— Accidents causés par les substances alimentaires d'origine animale contenant des alcaloïdes toxiques (En collaboration avec MM. Brouardel et Loye).

ENCYCLOPÉDIE D'HYGIÈNE ET DE MÉDECINE PUBLIQUE. — *Chapitres : Aliments et Alimentation.*

Ce travail, assez important, comprend les divisions suivantes du livre II consacré à l'hygiène alimentaire :

CHAPITRE I. — Article I. Alimentation en général. — Article II. Aliments en particulier. — § 1. Aliments tirés du règne vegétal. — § 2. Aliments tirés du règne animal. — § 3. Appendice à l'étude des aliments : condiments.

CHAPITRE IV. — Article I. Statique de la nutrition. — § 1. Bilan de l'alimentation. — § 2. Alimentation normale. — § 3. Alimentation insuffisante. — § 4. Alimentation excessive. — § 5. Régimes exclusifs. — Article II. Technique alimentaire. — § 1. Préparation des aliments. — § 2. Conservation des aliments. — § 3. Altérations et falsifications.

ANALYSES BACTÉRIOLOGIQUES DES EAUX MINÉRALES DE VICHY. — Etude sur les modifications à apporter dans l'aménagement des sources et, principalement, dans le mode d'embouteillage des eaux pour assurer leur pureté.

RAPPORTS PUBLIÉS DANS LE RECUEIL DES TRAVAUX DU COMITÉ CONSULTATIF D'HYGIÈNE PUBLIQUE DE FRANCE

Année 1885.— Analyse de l'eau d'un puits alimentant la cité Lajus, à Bordeaux.

Instructions relatives aux conditions d'analyse des eaux destinées à l'alimentation publique.

Sur les accidents causés par l'usage de la morue rouge.

Emploi du borax et de l'acide borique pour la conservation des poissons.

Sur la conservation des substances alimentaires au moyen d'un produit appelé *boryle*.

Sur la falsification des vins de Champagne.

Année 1886. — Du danger des conduites mixtes en fer ou en fonte et en plomb pour la canalisation des eaux potables.

Sur la coloration des vins à l'aide des dérivés sulfoconjugués de la fuchsine.

Sur un procédé de recherche relatif à la coloration artificielle des vins.

Sur l'emploi des glucoses dans les vins de raisins secs.

Sur la falsification des beurres.

Alimentation en eau de la commune de Mancioux (Haute-Garonne).

Alimentation en eau de la commune de Tarbes (Haute-Garonne).

Alimentation en eau et assainissement de la ville de Poitiers.

Année 1887. — Rapport sur une enquête faite à Joigny à propos du rôle de l'eau potable dans l'étiologie de la fièvre typhoïde.

Sur l'emploi des enfants au bronzage des chromolithographies.

Sur une réclamation du gouvernement espagnol relative au plâtrage des vins.

Sur les fraudes commises à l'aide de la fabrication des vins de raisins secs,

Sur l'emploi des glucoses dans la fabrication des vins de raisins secs.

Alimentation en eau de la ville de Lorient.
» Paris.
» Roanne.
» Vierzon.

Alimentation en eau de la ville de Villemur (Haute-Garonne).

Alimentation en eau de Seine de la ville de Neuilly-sur-Seine.

Année 1888. — Sur l'emploi de l'acide benzoïque pour la conservation des substances alimentaires.

Sur la soudure des boîtes de conserves alimentaires.

Sur la falsification des vins.

Sur la falsification des huiles d'olivé.

Sur l'usage alimentaire de l'huile de coton.

Sur les fabriques d'allumettes d'Aubervilliers et de Pantin.

Sur la consommation de l'alcool.

Sur l'emploi de la saccharine dans l'alimentation.

Sur le plâtrage des vins.

Alimentation en eau de la ville de Périgueux.

» » La Charité-sur-Loire.

» » Saint-Pierre d'Uriage.

Année 1889. — Sur les méthodes d'analyse des beurres.

Sur la composition et la coloration des vins de Jacquez.

Sur le sucrage des vins.

Sur le tartrage et le phosphatage des vins.

Sur les chlorures dans les vins.

Sur l'addition de sel aux vins.

Sur l'alimentation en eau de la ville de Libourne.

Sur les papiers d'étain servant à envelopper les produits alimentaires.

Rapport relatif à la consommation des alcools impurs.

Sur les travaux des conseils d'hygiène en 1886.

Sur le plâtrage des vins.

Sur les travaux du laboratoire du Comité consultatif d'hygiène publique en 1889.

Année 1890. — Sur le sucrage des moûts de vins blancs.

Sur les établissements insalubres, d'après les comptes-rendus des travaux des conseils d'hygiène en 1887.

Sur la présence de l'arsenic dans l'étamage des ustensiles de ménage.

Sur la coloration des bonbons, pastillages, pâtes de fruits, sucreries, liqueurs, par les couleurs dérivées des goudrons de houille.

Sur une épidémie de fièvre typhoïde à Louville-la-Chenard (Eure-et-Loir).

Sur l'addition d'acide sulfurique au vin.

Sur l'alimentation en eau de la ville de Reims.

Sur les travaux du laboratoire du Comité consultatif d'hygiène publique en 1890.

Année 1891. — Coloration artificielle des prunes pour enlever les taches causées par le brouillard.

Examen d'un moyen proposé pour atténuer les effets de la nicotine dans le tabac.

Epuration et stérilisation des eaux : appareil Rouart, Geneste et Herscher ; expériences et analyses.

Coloration des fruits confits à l'aide de couleurs d'aniline.

Pastilles au bichlorure de mercure, dangers d'empoisonnement.

Alimentation en eau potable de la ville de Cherbourg (Manche), emploi de puits filtrants (système Lefort), expérimentés à Nantes.

Alimentation en eau potable de la commune de Fourmies (Nord).

Importation de sulfates de quinine falsifiés.

Addition de chlorure de sodium au vin.

Analyses d'eau proposée pour l'alimentation de l'hôpital de Rosais à Saint-Servan (Ille-et-Vilaine).

Analyses d'eau proposée pour l'alimentation de la ville de Barbezieux (Charente-Inférieure).

Emploi de la strontiane dans la raffinerie du sucre et dans les vins ; expériences physiologiques.

Emploi du mercure dans les matières premières pour la chapellerie (hygiène professionnelle).

Borax et acide borique pour la conservation des substances alimentaires ; expériences physiologiques.

Coloration spéciale à donner aux beurres artificiels.

Travaux du laboratoire du Comité en 1891 ; tableau des analyses d'eaux destinées à l'alimentation publique.

Année 1892. — Analyses bactériologique et chimique des eaux d'Avesnes.

Préparation des vins naturels : réglementation en Espagne.

Falsification du pain d'épices : emploi de sel d'étain.

Programme des conditions d'instruction des projets d'amenée d'eau ; questionnaires.

Alimentation de la Ferté-sous-Jouarre (Seine-et-Marne) en eau potable ; analyses.

Travaux du laboratoire du Comité consultatif d'hygiène publique de France en 1892.

Tableau des analyses d'eaux destinées à l'alimentation publique.

VI — ENSEIGNEMENT

La pharmacologie est devenue, depuis quelques années, tellement complexe et tellement étendue, qu'il a fallu nécessairement modifier l'ancien programme d'enseignement. De plus, cette science peut être envisagée par chacun d'une façon un peu différente, au moins quant à la forme, sinon quant au fond ; et je suis aise de trouver une occasion d'exposer avec quelques détails comment je conçois cet enseignement, bien que j'aie déjà cherché à indiquer ma tendance à ce sujet dans ma leçon d'ouverture publiée par la *Revue scientifique* (n° 21, 21 mai 1892).

Sans connaissances pharmacologiques, le médecin marche toujours en aveugle dans l'emploi du médicament. La tâche de celui qui enseigne la pharmacologie consiste à ren-

dre aussi claires que simples et précises ces connaissances générales et indispensables relatives à la matière médicale, à la forme pharmaceutique et à la toxicologie ; de façon à permettre aux auditeurs, une fois familiarisés avec les principes de cette science, de profiter de l'enseignement plus élevé et plus spécialisé de la thérapeutique. La pharmacologie doit servir, en quelque sorte, d'introduction à la thérapeutique et à l'art de formuler.

Etude des différents corps, simples ou composés, au point de vue de leur histoire naturelle, des modifications qu'ils sont capables d'imprimer à l'organisme vivant, des circonstances dans lesquelles cette action peut se trouver modifiée par suite des conditions auxquelles ils sont exposés, soit volontairement, soit accidentellement ; enfin, différentes formes sous lesquelles ces produits sont employés pour leur application à la pratique médicale, voici quel doit être, à mon sens, le programme général du cours.

S'attacher à bien mettre en relief, par le côté expérimental, les propriétés les plus importantes et les plus utilisées du corps que l'on étudie, de manière que l'esprit, frappé par cet ensemble de faits qu'il aura pu constater *de visu*, établisse une relation inoubliable entre l'histoire de ce corps et les propriétés qu'il lui aura vu manifester, voilà le résultat pratique auquel il est désirable d'aboutir.

Pour que cet enseignement atteigne son summum d'utilité, il faut que l'élève ait une notion de toutes les applications du corps étudié à la pratique médicale ; qu'on lui ait démontré, à l'aide d'exemples bien choisis, que tel corps n'a qu'un intérêt médiocre, que tel autre doit être envisagé plus spécialement au point de vue de l'hygiène ; celui-ci au point de vue de la thérapeutique ; celui-là au point de vue des services qu'il peut rendre dans son emploi pour la médecine légale, la physiologie, etc.

En joignant à cet enseignement théorique et expérimental un peu d'enseignement pratique, on arriverait aisément à familiariser les élèves avec les produits pharmaceutiques les plus importants et à leur faire connaître les formes sous

lesquelles il est préférable de les employer. C'est parce que ces connaissances font défaut à bien des praticiens que l'on voit les spécialités pharmaceutiques prendre tant d'importance.

Aujourd'hui où une fraction encore assez considérable des médecins résidant à la campagne, loin des grands centres, est appelée à faire l'*exercice* de la pharmacie, n'est-il pas nécessaire, indispensable même, de leur apprendre à bien connaître les médicaments qu'ils auront à employer et les formes sous lesquelles ils devront les utiliser ? Un tel enseignement est, en définitive, au point de vue pratique, professionnel, un des plus nécessaires. Si le médecin veut conserver et surtout justifier la prééminence que lui donnent, à bien juste titre, par rapport au pharmacien, ses études et ses travaux, il est indispensable que la pharmacologie, ainsi comprise, fasse partie de son bagage scientifique.

D'ailleurs, en admettant que le médecin n'ait pas besoin de posséder, au sujet de la composition chimique des médicaments et de leur histoire naturelle, des connaissances aussi étendues que le pharmacien ; il est toujours nécessaire pour lui de posséder la somme de connaissances suffisante pour qu'il puisse faire un choix judicieux du meilleur mode de préparation et d'administration d'un médicament, et qu'il sache quels avantages ou quels inconvénients peut présenter le mélange des médicaments entre eux. La composition exacte des médicaments qu'il peut être appelé à employer ; la manière dont ils se comportent avec les différents véhicules ; les formes diverses sous lesquelles il est possible de les administrer ; les réactions qui peuvent se produire par le contact des agents auxquels on les associe ; les métamorphoses qu'ils éprouvent sous l'influence des diverses humeurs de l'organisme ; voilà autant de points sur lesquels tout médecin instruit et digne de sa profession doit être exactement et absolument éclairé. C'était ce but que cherchaient à atteindre les Maîtres anciens lorsque, comme le conseillent Hippocrate et d'autres auteurs, ils vou-

laient que les médecins eux-mêmes se livrassent à la préparation des médicaments.

Je me suis inspiré des idées précédentes, et j'ai cherché à les realiser de mon mieux, dans l'enseignement du cours de pharmacologie dont je donne ici le programme un peu détaillé des deux dernières années.

Grâce à la direction imprimée depuis longtemps à mes travaux antérieurs, j'ai eu la bonne fortune de pouvoir introduire, dans cet enseignement, des idées personnelles ou des résultats de recherches que je me propose de traiter avec plus de développement lorsque l'occasion s'en présentera ; ou, tout au moins, lorsque, ainsi que j'en ai l'intention, je publierai ces leçons.

PROGRAMME

DU

COURS DE PHARMACOLOGIE

PROFESSÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Semestre d'hiver 1892-1893

ALCALOÏDES (1re PARTIE)

Ire LEÇON

Historique de la découverte des alcaloïdes. — Teintures mères et quintessences des anciens. — Magistère d'opium de Boyle. — Principes actifs des végétaux. — Recherches de Fourcroy, Berthollet, Vauquelin, Derosne, Séguin, Pelletier, Sertuerner, Robiquet, Pelletier et Caventou, Lassaigne et Feneulle, Geiger et Hesse, Peschier et Brandes, Posselt et Reimann. — Détermination de la composition chimique des principes actifs extraits des végétaux, par Dumas et Pelletier : l'azote caractérise la fonction alcaloïdique. — Discussions au sujet de l'origine de l'azote attribué, dans les alcaloïdes volatils, à l'entraînement d'une certaine proportion d'ammoniaque : Deschamps (d'Avallon). — Ammoniaques composées. — Alcaloïdes artificiels : travaux de Wœhler, Liebig, Dumas et Pelouze, Runge, Gerhardt, Zinin, Wurtz, Hoffmann, Anderson, Greville-Williams, Ramsay, Kœrner, Skraup, etc. — Ptomaïnes et leucomaïnes : travaux de Solmi, Gautier et Etard, Pouchet, Brieger, etc.

IIe LEÇON

Importance de la découverte des alcaloïdes. — Variation de l'activité des végétaux suivant certaines conditions telles que : âge, climat, terrain, culture. — Cette variation est due à l'existence d'une

quantité plus ou moins considérable du principe actif. — Localisation des principes actifs dans certaines régions ou certains organes des plantes. — Altérations des propriétés actives des végétaux dues au mode de conservation et de préparation des produits médicamenteux. — Modifications dues aux procédés employés pour l'obtention des diverses préparations pharmaceutiques. — Variation d'activité des préparations galéniques : exemple de l'opium dont la richesse en morphine peut varier de 2 à 30 0/0. — Comparaison entre les effets physiologiques des alcaloïdes et ceux des végétaux dont ils dérivent ; recherches de Sertuerner, Chomel, Magendie. — Modifications profondes apportées dans les applications thérapeutiques et dans l'étude pharmaco-dynamique des drogues par la substitution de l'alcaloïde à la plante. — Nécessité de conserver certaines préparations sous leur ancienne forme : opium, macération de digitale. — Définition, au point de vue chimique, des alcaloïdes. — Leur constitution chimique dans l'état actuel de nos connaissances.

IIIe LEÇON

Procédés généraux d'extraction et de préparation des alcaloïdes. — Ces procédés deviennent de plus en plus compliqués et délicats à mesure que l'on découvre l'existence d'alcaloïdes plus facilement altérables. — Activité intense de la presque totalité des alcaloïdes sur l'organisme animal. — Pour quelques-uns des alcaloïdes bactériens, la toxicité semble être en relation très étroite avec la volatilité et l'instabilité de composition. — Possibilité de l'existence d'alcaloïdes gazeux. — Difficultés extrêmes, dans un grand nombre de cas, d'engager l'alcaloïde à isoler dans une combinaison définie, stable, permettant de le séparer plus ou moins facilement des substances de toute espèce auxquelles il est mélangé, et d'où il soit possible de le dégager ensuite sans altération. — Applications à la toxicologie. — Recherche médico-légale des alcaloïdes. — Propriétés générales des alcaloïdes. — Réactifs généraux : *a*) par précipitation ; *b*) par coloration. — L'expérimentation physiologique doit toujours venir corroborer les données fournies par la recherche chimique. — Tentative de

classification des alcaloïdes : leur division d'après leur action physiologique, leur constitution chimique, les familles de plantes qui les produisent.

IVe LEÇON

Alcaloïdes volatils. — Généralités sur les diverses variétés de ciguës. — Les propriétés toxiques des ciguës font exception dans la famille des ombellifères dont la plupart des espèces servent à la thérapeutique sans intéresser la toxicologie. — Principes actifs de *Cicuta virosa ; Æthusa cynapium ; Œnanthe phellandrium ; Conium maculatum.* — Distinction entre le persil et la petite ciguë. — Etude chimique de la conicine et des autres principes actifs contenus dans les ciguës : méthylconicine, paraconicine, conhydrine, cicutoxine. — Emploi pharmaceutique : principales préparations de ciguë. — Poudre de feuilles, de semences ; pulpe ; suc dépuré ; extrait de suc dépuré ; extrait alcoolique ; alcoolature ; teinture ; pommades, emplâtres, baume cicuté ; solutions de conicine ou de bromhydrate de conicine.

Ve LEÇON

Empoisonnement par les diverses variétés de ciguë et par la conicine. — Symptômes. — Lésions cadavériques. — Action physiologique de la conicine naturelle et des conicines de synthèse. — Action sur le système nerveux. — Abolition de l'action des nerfs sur les muscles, tandis que les propriétés physiologiques des fibres nerveuses motrices et celles des faisceaux musculaires primitifs persistent. — Le bromhydrate de conicine agit sur les nerfs moteurs comme le curare et respecte le fonctionnement des nerfs sensitifs. — La neurilité du pneumogastrique est atteinte par la conicine, tandis que le curare la laisse intacte, au moins à faible dose. — Accidents convulsifs dus à la méthylconicine. — Troubles de l'intelligence ; de l'accommodation. — Phénomènes d'anesthésie locale. — Action sur le système musculaire ; le cœur et la respiration ; le sang ; la température. — Hypothèses émises pour interpréter l'action physiologique de la conicine : altération primitive de la moelle ; action directe sur

les terminaisons des nerfs moteurs ; altération primitive du sang.

VIe LEÇON

Généralités sur le genre *Nicotiana* et les principes actifs que l'on peut en extraire. — Composition chimique des diverses variétés de tabac et leur richesse en nicotine. — Préparation des tabacs à priser et à fumer. — Hygiène des individus employés à cette préparation. — Consommation du tabac au point de vue de l'hygiène individuelle. — Composition chimique de la fumée de tabac. — Expériences de Gréhant tendant à prouver l'intoxication oxycarbonée. — Critique de ces expériences. — Accidents attribués à l'usage du tabac : atonie des fonctions digestives ; troubles circulatoires et respiratoires ; vertige des fumeurs ; otite ; amblyopie. — Intoxications par le tabac et la nicotine. — Nicotisme professionnel (avortement; morti-natalité). — Formes sub-aiguës; accoutumance très rapide. — Formes aiguës : pouvoir toxique extrêmement énergique de la nicotine; intoxications par voie intestinale, pulmonaire, cutanée. — Symptômes. — Lésions cadavériques.

VIIe LEÇON

Action physiologique de la nicotine. — Action sur les centres nerveux. — Epuisement et décharge instantanée de la force nerveuse. — Action sur le bulbe (tremblements identiques à ceux de la paralysie agitante). — Nerfs moteurs, d'abord intacts, puis paralysés ; nerfs sensitifs, intacts. — Action sur le système musculaire : muscles striés, intacts ; muscles lisses, excités. — Action sur la circulation, la respiration, le sang, la température. — Étude chimique de la nicotine. — Extraction ; propriétés physiques et chimiques. — Métamorphoses. — Recherche toxicologique de la conicine et de la nicotine.

VIIIe LEÇON

Généralités sur les bases pyridiques et quinoléiques. — Historique de leur découverte. — Procédés de préparation. — Bases de l'huile animale de Dippel. — Constitution moléculaire. — Isomé-

ries. — Propriétés physiques et chimiques. — Métamorphoses : acides carbopyridiques. — Alcaloïdes artificiels oxygénés obtenus par l'action des iodures alcooliques. — Utilité de l'étude des bases pyridiques et quinoléiques au point de vue de la détermination de la constitution moléculaire des alcaloïdes naturels, de la possibilité de réaliser leur synthèse, et d'interpréter leur action sur l'économie.

IXe LEÇON

Pyridine. — Picolines. — Lutidines. — Collidines. — Parvolines. — Un grand nombre des ptomaïnes volatiles, actuellement connues, rentrent dans la série des bases pyridiques. — Préparation ; propriétés physiques et chimiques de ces bases. — Autres bases pyridiques peu connues ou d'un intérêt moindre. — Constitution et synthèse de la conicine et de la nicotine. — Isoconicine dérivée de la β collidine. — Paraconicine dérivée de l'amide caprylique. — Conyrine, l'une des collidines, obtenue par distillation du chlorhydrate de conicine sur la poudre de zinc. — Base de Ladenburg formée par l'union de l'α picoline avec l'aldéhyde. — L'hydrogénation de cette base fournit le mélange de conicine de synthèse droite et gauche, ou racémo-conicine. — Isonicotine de Skraup et Vortmann, obtenue par hydrogénation du dipyrydile γ. — Quinoléine. — Préparation. — Propriétés physiques et chimiques. — Métamorphoses. — Constitution et synthèse de la Kairine et de la Thalline.

Xe LEÇON

Spartéine. — Observations d'hématurie et de cystite (genestade) après l'emploi des graines de genêt. — Extraction de la spartéine. — Propriétés physiques et chimiques ; métamorphoses. — Action physiologique. — Action sur le système nerveux. — Diminution de l'excito-motricité des centres nerveux ; exagération, puis abolition, de l'excitabilité réflexe médullaire. — La phase d'hyperexcitabilité est très accentuée aux doses sub-toxiques. — Action sur le système musculaire, la respiration, le sang, la température. — Action particulièrement remarquable sur le cœur et la circulation. — Modifications des tracés cardiographiques ; impulsion systo-

lique plus énergique, régularisation, force et instantanéité d'impulsion exceptionnelles, augmentation de l'intensité et de la durée des contractions cardiaques. — Influence exercée uniquement sur le centre circulatoire. — Influence bulbo-myélitique prédominante. — Persistance du fonctionnement du cœur après la mort. — Emploi thérapeutique. — Doses et formes pharmaceutiques.

XIe LEÇON

Des pelletiérines. — Procédés d'extraction. — Méthylpelletiérine, liquide, dextrogyre ; pseudo-pelletiérine, solide, inactive ; séparées de la solution neutre par une solution de bicarbonate de soude saturée d'acide carbonique. — Pelletiérine, liquide, lévogyre, sulfate cristallisable ; isopelletiérine, liquide, inactive, sulfate incristallisable ; séparées, après les précédentes, par la soude caustique. — Propriétés physiques et chimiques. — Action physiologique et emploi thérapeutique. — A dose toxique, période d'excitation suivie de période de collapsus. — Jaborandi et pilocarpine. — Etude chimique et pharmacologique. — Préparation de la pilocarpine. — Propriétés physiques et chimiques.

XIIe LEÇON

Action physiologique de la pilocarpine. — Effets généraux sur l'homme. — Action spéciale sur les glandes salivaires et sudoripares, la pupille. — Le jaborandi et la pilocarpine réalisent les véritables types de sudorifiques et de sialagogues. — Accidents passagers, ou persistant quelques jours, qui suivent l'ingestion de fortes doses. — Effets généraux sur les animaux. — L'action sialagogue s'exerce aussi bien sur les chiens curarisés, éthérisés, chloralisés ou chloroformisés. — Turgescence des veines des glandes salivaires et augmentation de la quantité du sang qui parcourt la veine principale. — Les différentes salives émises sous l'influence de la pilocarpine conservent leurs caractères normaux. — Influence de la pilocarpine sur les glandes sudoripares. — Expériences sur les chats. — Augmentation des sécrétions biliaire, pancréatique et lactée. — La pilocarpine n'agit pas sur

la sécrétion urinaire. — Action de la pilocarpine sur le cœur et la circulation, le sang, la température. — Mécanisme de son action physiologique. — La pilocarpine agit sur la substance établissant la connexion entre les fibres nerveuses et les éléments anatomiques auxquels se rendent ces nerfs. — Antagonisme absolu entre la pilocarpine et l'atropine. — Applications à la pathologie : étude de la salive et de la sueur chez l'homme sain ou malade.

XIII[e] LEÇON

De l'opium. — Histoire naturelle et pharmacologie. — Variation des principes actifs suivant les espèces de pavot, le climat, le mode de culture, la façon de recueillir le suc, les manipulations. — Espèces de pavots employés pour la production de l'opium. — Opium d'Asie Mineure (Turquie, Smyrne, Constantinople), d'Egypte, de Perse, de l'Inde (Bengale), de Chine, d'Australie, d'Afrique, de Bulgarie, d'Europe. — Affium. — Propriétés physiques des diverses variétés d'opium. — Leur composition chimique. — Alcaloïdes de l'opium. — La morphine peut varier dans les proportions de 2 à 30 pour 100. — Nécessité d'employer toujours un opium de richesse constante en principe actif, c'est-à-dire en morphine, le plus abondant des alcaloïdes. — L'opium officinal de la pharmacopée française est titré à 10 0/0 de morphine. — Essai de l'opium. — Principales formes pharmaceutiques sous lesquelles l'opium est employé. — Extrait thébaïque. — Teinture d'opium. — Laudanum de Sydenham. — Laudanum de Rousseau. — Gouttes noires anglaises. — Elixir parégorique. — Sirop diacode. — Sirop d'opium. — Pilules de cynoglosse. — Richesse comparative de chacun de ces médicaments en morphine et proportion correspondante d'opium et d'extrait thébaïque. — Différence d'action des diverses préparations d'opium ; causes de cette différence.

XIV[e] LEÇON

Alcaloïdes de l'opium. — Réactions chimiques de la solution aqueuse d'opium. — Morphine. — La morphine existe dans d'au-

tres espèces de plantes que celles du genre papaver. — Procédés d'extraction. — Propriétés physiques et chimiques. — Caractères de la morphine pure et de la morphine mélangée de narcotine. — Métamorphoses de la morphine. — Bases chlorées. — Apomorphine. — Produits de condensation. — Phénanthrène obtenu par distillation de la morphine avec la poudre de zinc. — La morphine renferme un groupe phénolique. — Constitution chimique de la morphine. — Sels de morphine. — Réactions caractéristiques de la morphine.

XVe LEÇON

Alcaloïdes de l'opium. — Narcotine. — Codéine. — Papavérine. — Thébaïne. — Narcéine. — Autres alcaloïdes moins importants, ou n'existant dans l'opium qu'en très minime proportion et encore peu connus. — Procédés d'extraction. — Propriétés physiques et chimiques. — Métamorphoses. — Cotarnine et hydrocotarnine. — Acide opianique. — L'acide opianique donne par hydrogénation un acide-alcool dont l'anhydride est la méconine. — La codéine est un dérivé méthylé de la morphine. — Relations des divers alcaloïdes de l'opium au point de vue de leur constitution chimique.

XVIe LEÇON

Alcaloïdes de l'opium. — Réactions caractéristiques. — Recherche toxicologique. — Séparation. — Caractères résultant des colorations fournies par l'acide sulfurique, le réactif de Frœhde, le réactif de Mandelin. — Substances caractérisant, au point de vue toxicologique, certaines préparations opiacées : (safran pour le laudanum de Sydenham). — Coup d'œil historique sur la connaissance des propriétés physiologiques et sur l'emploi de l'opium depuis les temps anciens jusqu'à nos jours. — Complexité de l'opium et, par suite, difficulté d'interpréter son action physiologique. — La découverte des alcaloïdes a fait négliger l'étude du médicament complexe.

XVIIe LEÇON.

Action physiologique de l'opium. — Action de l'opium entier sur les diverses fonctions : circulation, respiration, sécrétions. — Caractères du pouls. — L'opium détermine la paralysie des vaso-moteurs et la dilatation des capillaires. — L'opium, médicament chaud des anciens. — Eruptions sudorales. — Hypocrinie intestinale. — Action sur la sécrétion lactée. — Diminution de l'appétit et de la soif. — L'opium comme aphrodisiaque. — Cullen et Hufeland. — Brown. — Action sur le système nerveux ; quatre stades à considérer : impression, imprégnation, saturation, intoxication. — Action spéciale des divers alcaloïdes de l'opium. — Action analgésique : locale, générale. — Action excito-motrice des doses modérées. — Action noosthénique et exhilarante. — Impressionnabilité différente des diverses régions de l'axe cérébro-spinal : excitation, hémisphères ; troubles de la motilité, cervelet ; coma, protubérance ; asphyxie, bulbe ; convulsions puis paralysie, moelle. — Action sur les échanges organiques. — Conditions qui font varier l'action physiologique de l'opium : âge, sexe, idiosyncrasies. — Synergiques. — Antagonistes.

XVIIIe LEÇON.

Action physiologique des alcaloïdes de l'opium. — Morphine. — Action variable suivant l'espèce des animaux sur lesquels on expérimente. — Les oiseaux, les carnassiers, les rongeurs supportent facilement des doses mortelles pour l'homme. — L'opium est plus toxique que la morphine, à doses égales. — L'homme est très sensible à la morphine. — Variations considérables de la dose mortelle. — Accoutumance. — Action de la morphine sur le cœur et la circulation, la respiration, le système nerveux, le système musculaire, la nutrition. — La morphine supprime l'action cérébrale. — Modification des tracés de la respiration chez les animaux. — Narcotine. — Codéine. — Narcéine. — Thébaine. — Papavérine. — Action convulsivante de la thébaine. — La narcéine est l'agent narcotique par excellence, puis viennent la mor-

phine et la codéine. — Distinction des propriétés hypnotiques, toxiques et convulsivantes des alcaloïdes de l'opium. — Classification de Claude Bernard. — Tableaux des alcaloïdes de l'opium classés d'après leurs propriétés soporifiques, analgésiques, convulsivantes et anexosmotiques. — Thébaïsme et morphinisme aigus. — Différences entre les symptômes observés aux périodes d'impression, d'imprégnation et de saturation. — Susceptibilité particulière des enfants. — Variation des doses. — Influence du mode et de la rapidité d'absorption. — Symptômes généraux de l'intoxication. — Parallèle entre l'opium et la morphine. — Prétendu antagonisme entre l'opium et la belladone.

XIX[e] LEÇON

Thébaïsme et morphinisme chroniques. — Comparaison entre le morphinisme et l'alcoolisme. — L'opium est l'alcool des orientaux et des chinois. — L'opium envisagé au point de vue de l'hygiène. — Opiophages et fumeurs d'opium. — Consommation de l'opium. — Différences entre les opiophages et les fumeurs d'opium. — Besoin d'augmenter les doses moins prononcé chez les thériakis. — Les fumeurs d'opium sont plus répandus dans les classes inférieures. — Préparation spéciale de l'opium à fumer. — La dose d'opium est de 20 à 40 centigrammes par pipe ; et certains fumeurs usent de 40 à 50 pipes par jour. — Effets produits par la fumée d'opium. — Composition de la fumée d'opium. — Modifications déterminées dans la composition chimique de l'opium à fumer par sa préparation spéciale et par sa combustion. — Exaltation des facultés intellectuelles, ou, plutôt imaginatives. — Période d'affaissement physique et intellectuel succédant à cette exaltation. — Le malaise éprouvé au réveil pousse l'individu à se livrer à une nouvelle excitation ; d'où l'ivrognerie d'opium. — Accoutumance et désaccoutumance. — Morphinomanie.

XX[e] LEÇON

Des quinquinas. — Histoire naturelle. — Découverte. — Production. — Influences qui font varier chacun des alcaloïdes et la

proportion relative de ces alcaloïdes dans les écorces. — Procédés de culture : moussage, décortiquage. — Richesse des différentes écorces. — L'exposition au soleil favorise la production de la cinchonidine et de la quinine; l'exposition à l'ombre favorise la production de la cinchonine. — Richesse différente, pour chacun des alcaloïdes, des couches celluleuses ou libériennes de l'écorce. — Caractères distinctifs des écorces. — On les rapporte à trois types distincts : quinquina gris, renfermant peu d'alcaloïdes, riche surtout en cinchonine et ne contenant quelquefois pas du tout de quinine; quinquina rouge, renfermant 25 à 30 pour 1000 d'alcaloïdes, à peu près également riche en quinine et cinchonine; quinquina jaune, le plus riche en principes actifs, renfermant 35 à 40 pour 1000 d'alcaloïdes et généralement plus riche en quinine. — Analyse immédiate et composition chimique des écorces.

XXIe LEÇON

Alcaloïdes des quinquinas. — Quinine. — Préparation. — Propriétés physiques et chimiques. — Métamorphoses. — Dihydroxylquinine, produit de transformation de la quinine dans l'économie. — Quinamine. — Préparation. — Propriétés physiques et chimiques. — Cinchonine. — Préparation. — Propriétés physiques et chimiques. — Métamorphoses.

XXIIe LEÇON

Alcaloïdes des quinquinas. — Quinidine et cinchonidine. — Quinicine et cinchonicine. — Préparation — Propriétés physiques et chimiques. — Caractères différentiels. — Alcaloïdes des Remijia. — Cinchonamine. — Homoquinine. — Cupréine. — Aricine. — Preuves de la présence du groupe méthoxyle dans la quinine. — Cinchonène. — Acide quininique. — Constitution chimique de la quinine et de la cinchonine.

XXIIIe LEÇON

Sels de quinine et préparations de quinquina employés en thérapeutique. — Essai des quinquinas et du sulfate de quinine.

— Falsifications. — Poudre de quinquina en nature : macération, infusion, décoction ; solutés acides et alcalins. — Sel essentiel de La Garaye. — Extraits : aqueux, hydroalcoolique, alcoolique. — Saccharolé. — Vins de quinquina. — Réactions des alcaloïdes des quinquinas. — Dosage de la quinine. — Tableau des pouvoirs rotatoires des alcaloïdes des quinquinas : la quinine et la cinchonidine dévient à gauche le plan de la lumière polarisée, tandis que tous les autres alcaloïdes le dévient à droite. — Absorption et élimination des sels de quinine. — L'absorption est d'autant plus rapide que la dose est plus forte et le sel plus soluble. — La quinine conserve sa solubilité dans le sang. — Absorption stomacale. — Injections hypodermiques. — Action élective : centres nerveux, cœur, rate. — Elimination : la quinine se retrouve dans toutes les sécrétions et excrétions ; mais elle s'élimine surtout par l'urine et cette élimination s'établit d'autant plus rapidement que le sel de quinine est plus soluble. — Le coefficient d'élimination n'est pas proportionnel à la dose absorbée. — Transformation dans l'organisme : dihydroxylquinine. — Nécessité de fractionner les doses pour réduire au minimum les pertes par élimination. — Intoxication par la quinine. — Symptômes. — Lésions cadavériques.

XXIVe LEÇON

Action physiologique des quinquinas et de la quinine. — Comparaison entre le quinquina entier et chacun de ses alcaloïdes. — Les alcaloïdes ne résument pas toutes les propriétés médicales des quinquinas. — Les préparations de quinquina et celles de quinine forment deux séries distinctes par leurs propriétés et leurs applications. — Action physiologique de la quinine. — Action topique. — Affections cutanées des ouvriers employés à l'excortication des quinquinas, à la fabrication du sulfate de quinine. — Sensibilité de la muqueuse rectale pour les sels solubles. — Action dynamique. — Les phénomènes de sédation sont d'autant plus accusés que les manifestations fébriles étaient plus accentuées lors de l'intervention du médicament. — Action sur le pouls, la température, les sécrétions. — Accidents détermi-

nés par les doses exagérées ou toxiques. — La syncope cardiaque est le mécanisme de la mort. — Action sur l'appareil digestif; le cœur et la circulation. — Remarquables modifications des tracés sphygmographiques et de tension cardiaque sous l'influence de la quinine. — Action antipyrétique et antipériodique.

XXVe LEÇON

Action physiologique de la quinine. — Action sur le sang. — La quinine enlève aux hématies la propriété de se charger d'oxygène naissant dans le cours de la circulation. — La quinine diminue considérablement le nombre des leucocytes et arrête, plus énergiquement que tout autre alcaloïde, les mouvements amiboïdes. — Influence de la quinine sur les phénomènes de l'inflammation. — Action sur le système nerveux : stimulante, à dose faible ; dépressive, à forte dose. — Influence sur les centres thermogènes. — Ivresse quinique. — La quinine exerce une action directe sur les cellules nerveuses de l'encéphale : diminution des sensibilités tactile, auditive, visuelle. — Action sur le système musculaire — La quinine ralentit l'énergie de la contraction musculaire chez les animaux à sang froid ; et elle suspend la contractilité des muscles lisses. — L'action de la quinine sur le cœur, à dose toxique, est complexe et due, tout à la fois, à la diminution de l'excitabilité des nerfs moteurs du cœur et à l'affaiblissement du muscle cardiaque. — Action prétendue antifermentescible de la quinine et de ses sels : ferments figurés, diastases.

XXVIe LEÇON

Interprétation de l'action de la quinine sur l'organisme. — Résistance de l'albumine cellulaire à l'action de l'oxygène, en présence de la quinine. — Le protoplasma cellulaire est entravé dans ses différents modes d'activité vitale. — Localisation de la quinine dans la cellule nerveuse. — Distinction à établir entre les effets sur les ferments figurés et les poisons solubles. — Action de la quinine sur les spirilles de la fièvre récurrente, les hématozoaires du paludisme; les poisons septiques ; les ptomaï-

nes, toxalbumines, zymases. — Parallèle entre l'action antiseptique et l'action antipyrétique (acide salicylique, antipyrine, kaïrine, thalline). — Action physiologique de la quinidine, de la cinchonine et de la cinchonidine, de la cinchonamine. — L'action de la quinidine est presque identique à celle de la quinine, mais moins intense. — La cinchonine et la cinchonidine agissent principalement sur les régions myélitique et bulbaire de l'axe cérébro-spinal. — La quinine et la quinidine sont plutôt des poisons stupéfiants ; la cinchonine et la cinchonidine, plutôt des poisons convulsivants. — La cinchonamine détermine comme principale manifestation toxique la syncope cardiaque. — La pression sanguine n'augmente pas, pendant les convulsions déterminées par ces alcaloïdes, comme cela a lieu avec les véritables convulsivants. — Action physiologique du quinquina en nature. — Variation de l'action physiologique suivant l'espèce employée : écorce grise, rouge, jaune. — Action topique — Action dynamique. — L'état d'intégrité de la muqueuse gastro-intestinale est une condition indispensable de l'emploi des écorces en nature. — Suractivité imprimée aux fonctions nutritives : la digestion et l'assimilation sont augmentées ; les déperditions diminuées. — L'action du quinquina en nature continue et soutient l'action de la quinine. — Statistique des résultats obtenus dans le traitement des paludiques par l'emploi des différents alcaloïdes du quinquina.

XXVII[e] LEÇON

Alcaloïdes des strychnées. — Généralités sur les strychnos. — Fruit. — Graines. — Bois. — Ecorce. — Vomiquier. — Angusture vraie et fausse. — Différentes variétés de strychnos. — Fève de Saint-Ignace. — Composition chimique de la noix vomique et de la fève de Saint-Ignace. — Strychnine. — Préparation. — Propriétés physiques et chimiques. — Métamorphoses. — Produits d'addition. — Les iodures d'ammoniums quaternaires obtenus par fixation sur la strychnine des iodures d'éthyle et de méthyle ne possédent plus les propriétés chimiques de la strychnine : ils ne sont plus amers ni vénéneux. — Sels de strychnine. — Réactions caractéristiques.

XXVIIIe LEÇON

Brucine. — Préparation. — Propriétés physiques et chimiques. — Métamorphoses. — Réactions caractéristiques. — Constitution chimique de la strychnine et de la brucine. — Recherche toxicologique. — Principales préparations pharmaceutiques de strychnine et de brucine. — Sirop de Trousseau. — Pommade de Sandras. — Collyre d'Anderson. — Poudre de Hufeland. — Gouttes amères de Baumé. — Poudre, extrait et teinture de noix vomique.

XXIXe LEÇON

Action physiologique de la strychnine. — La strychnine est toxique pour tous les animaux, mais ils ne sont pas tous également sensibles à l'action du poison. — Tableau des doses toxiques en fonction de l'unité de poids et de l'espèce. — Action topique. — Action dynamique. — Voies d'introduction de la strychnine. — Action des doses différentes chez l'homme. — Caractères particuliers de l'intoxication strychnique. — Expériences sur les grenouilles. — Causes de la tétanisation et de la forme générale des mouvements convulsifs. — Expériences de Magendie : section de la moelle entre l'occipital et la première vertèbre cervicale ; destruction de la moelle à partir de l'espace occipito-atloïdien. — La strychnine agit sur toute la longueur des centres bulbo-spinaux ; et, bien qu'il paraisse se faire une localisation plus marquée dans la moelle allongée, toutes les régions de l'axe bulbo-spinal sont impressionnées d'une façon analogue. — Cause à laquelle on doit attribuer la forme générale des mouvements convulsifs du strychnisme. — Hypothèse des centres de flexion et d'extension. — Action prédominante du groupe de muscles les plus abondants et les plus forts. — Attitude des grenouilles mâles et femelles due à la prédominance des groupes musculaires. — Expérience sur la grenouille après section des tendons des extenseurs. — La strychnine agit sur l'ensemble des éléments qui constituent les appareils de provocation excito-motrice dans la moelle. — Hypothèse de Rollett : différence d'excitabilité des

diverses fibres motrices entrant dans la constitution des nerfs mixtes.

XXXe LEÇON

La strychnine agit-elle sur la substance grise ou sur la substance blanche du tissu nerveux ? — Les premières convulsions paraissent spontanées. — Absence des manifestations tétaniques chez les animaux anesthésiés. — L'exaltation de l'excitabilité réflexe de la substance grise est incomparablement plus considérable que celle à laquelle donne lieu la section de la moelle ou la destruction de l'encéphale. — Elévation notable de la pression générale du sang dans les artères sous l'influence de la strychnisation. — Elévation de la pression intra-artérielle, même après section des pneumogastriques. — Théories de Stannius et de Claude Bernard. — La strychnine ne détruit pas les propriétés physiologiques des fibres nerveuses sensitives et de leurs foyers d'origine ; la sensibilité n'est pas abolie chez les animaux empoisonnés par la strychnine. — L'abolition des propriétés physiologiques des fibres nerveuses motrices est due à l'excès même de l'excitation. — Disparition de la motricité des nerfs moteurs sous l'influence de fortes doses de strychnine. — Expériences sur les mammifères à l'aide de la respiration artificielle. — Impossibilité de provoquer des réflexes pendant la période de résolution. — Il n'y a pas de différences essentielles, au point de vue de l'action physiologique de la strychnine, entre les batraciens et les mammifères : tout se réduit à une question de dose.

XXXIe LEÇON

L'action des nerfs moteurs sur les muscles est abolie par un mécanisme semblable à celui qui intervient pour le curare. — Influence de l'excitation des nerfs moteurs, chez la grenouille strychnisée, sur la rapidité de l'abolition de l'action physiologique de ces nerfs. — Les convulsions tétaniques réapparaissent, lors de la disparition de l'état de résolution musculaire. — La rigidité cadavérique et la putréfaction musculaire plus hâtives, sont en rapport étroit avec les phénomènes précédents. — Modi-

fications subies par les centres nerveux. — Impuissance du mécanisme des incitations centrales motrices. — Mode d'action de la strychnine sur le bulbe rachidien et la moelle. — Action sur le grand sympathique ; le cœur et la circulation. — Diastoles prolongées et pauses cardiaques ; mouvements énergiques ; diastole prolongée, systole auriculaire incomplète : ralentissement et accélération alternatifs. — Dans l'état de mort apparente, les nerfs sympathiques ont à peu près conservé leurs propriétés physiologiques. — Production de décharges électriques chez la torpille et la raie. — Action de la strychnine sur les sensibilités spéciales ; le système musculaire ; la respiration ; le sang ; l'appareil digestif ; les sécrétions. — La strychnine élève la température, pendant la tétanisation, par suite du développement de chaleur plus grand par contraction statique : on observe une semblable élévation de température dans le tétanos et par la faradisation généralisée.

XXXIIe LEÇON

Mécanisme de la mort. — Convulsions toniques générales. — Rôle de l'asphyxie. — Arrêt primitif du cœur. — Respiration artificielle. — Des modifications histologiques ou plutôt physicochimiques, dans le protoplasma des centres nerveux, lésions atteignant surtout la substance grise et évoluant encore après cessation de l'intoxication, constituent la seule hypothèse compatible avec la mort tardive, après disparition complète des crises tétaniques. — La mort n'est pas due au surmenage musculaire, à l'acidification de la substance contractile ou à l'élévation de la température, comme le prouve la mort des animaux chloralisés. — Lésions viscérales. — Expériences de M. Charles Richet : refroidissement et respiration artificielle appliquées à des chiens intoxiqués par la strychnine. — Expérience de Vulpian : chiens à circulation conjuguée. — Détermination de l'apnée de Leube et Rosenthal. — Retard dans la production des convulsions par inhalations d'oxygène pur. — Action des courants continus sur la moelle pour déterminer l'arrêt des convulsions. — La curarisation ralentit l'absorption. — Cessation des convulsions tétaniques sous l'influence

des anesthésiques. — Symptômes et lésions de l'empoisonnement par la strychnine. — Recherches toxicologiques.

XXXIIIe LEÇON

Curare. — Historique. — Histoire naturelle. — Produits à action physiologique différente, suivant la provenance du curare, c'est-à-dire des strychnos et autres plantes ayant servi à la préparation. — Influence de l'âge des écorces, des différents stades de la végétation et du mode de préparation. — Les fleurs des strychnos à curare renferment des produits convulsivants. — Mélanges de plantes à propriétés toxiques parfois antagonistes. — Additions de produits d'origine animale (crapauds, serpents). — Curares vrais et faux. — Propriétés physiques et chimiques. — Curarine.— Préparation.—Propriétés physiques et chimiques. — Généralités sur l'action physiologique du curare. — Affaiblissement progressif de tous les mouvements, soit spontanés, soit réflexes, de la vie animale. — Les muscles de la vie organique ne sont atteints qu'à un bien moindre degré quand la dose n'est pas considérable. — Paralysie graduelle plus ou moins rapide.— Mouvements spasmodiques caractéristiques de l'intoxication curarique. — Action très énergique sur tous les animaux vertébrés ou invertébrés. — Doses toxiques. — Variations suivant les voies d'absorption : injection intra-veineuso, injection hypodermique ; muqueuse gastro-intestinale, voies respiratoires. — Mécanisme de la mort. —Respiration artificielle. — Altération fonctionnelle du cœur aux doses toxiques.

XXXIVe LEÇON

Mécanisme de l'action du curare. — La contractilité des muscles à fibre striée reste absolument intacte. — Action du curare sur les nerfs moteurs. — Le curare n'agit pas sur les fibres nerveuses ; il ne détruit ni l'excitabilité, ni la conductibilité des fibres nerveuses dans le tronc des nerfs mixtes, et même dans leurs branches et leurs ramifications. — La modification porte sur les extrémités périphériques. — L'action paralysante du curare ne dépend pas d'un affaiblissement des propriétés physiques et physiologiques des

fibres nerveuses qui se rendent aux muscles à faisceaux primitifs striés. — Conservation des propriétés physiologiques des muscles et des nerfs. — L'action paralysante n'est exercée ni sur la substance propre des faisceaux musculaires primitifs, ni sur les fibres nerveuses motrices elles-mêmes. — Hypothèse de la substance intermédiaire unissante de Vulpian. — L'action du curare se porte sur la plaque terminale du nerf qui est mise hors d'état de remplir ses fonctions, c'est-à-dire, de transmettre à la substance propre du faisceau musculaire primitif l'excitation que la fibre nerveuse a conduite jusque-là. — Au moment de sa production, la paralysie curarique n'est pas due à l'impuissance fonctionnelle des plaques motrices terminales des nerfs moteurs, ni à l'affaiblissement des propriétés physiologiques de ces nerfs. — Les excitations spontanées, physiologiques, provenant du cerveau et de la moelle ne peuvent plus se propager jusqu'aux muscles, comme le font les excitations expérimentales. — Différence entre les excitations artificielles et les excitations physiologiques, fonctionnelles. — La paralysie curarique ne se produit pas au même instant dans tous les muscles à fibre striée.

XXXVe LEÇON

Action du curare sur les nerfs sensitifs. — Conservation de la sensibilité dans les régions paralysées et totalement dépourvues de mouvements volontaires et réflexes. — Théorie de Claude Bernard: fibres nerveuses motrices et sensitives. — L'excitation des fibres sensitives détermine seule l'entrée en activité des centres nerveux. — Le curare agit non pas sur les propriétés physiologiques des fibres nerveuses motrices, mais bien sur leur fonctionnement. — Persistance de la variation négative de du Bois-Reymond. — Action du curare sur le grand sympathique. — Les fibres nerveuses motrices du grand sympathique ne sont pas paralysées, chez les vertébrés, par des doses de curare suffisantes pour abolir complètement l'action des nerfs moteurs de la vie animale sur les muscles à faisceaux primitifs striés. — Différence d'action du curare suivant le mode de terminaison des fibres nerveuses: action motrice perdue ou conservée, suivant que les fibres ner-

veuses sont en connexion, à leurs extrémités terminales, avec des fibres musculaires lisses ou striées (moteur oculaire commun, branche anastomotique fournie au pneumogastrique par le spinal). — Curare des fibres lisses de Couty et Lacerda. — Action du chlorhydrate d'apomorphine sur le chien curarisé ; contractions énergiques de l'estomac, tandis que tous les muscles des parois abdominales restent inertes. — Les nerfs sympathiques d'arrêt, vaso-dilatateurs, secréteurs, conservent leur action physiologique, alors que les nerfs moteurs des muscles striés sont complètement paralysés et ne provoquent plus la moindre contraction musculaire, même par des excitations violentes. — L'action d'arrêt des nerfs vagues sur le cœur cesse absolument de pouvoir s'exercer sous l'influence des fortes doses de curare. — Les fibres accélératrices des nerfs vagues conservent encore leur action alors que les fibres modératrices sont complètement paralysées.

XXXVIe LEÇON

Action du curare sur les centres nerveux. — Persistance des aptitudes fonctionnelles des centres nerveux. — Exaltation passagère de l'excitabilité de certaines régions des centres nerveux. — Les centres réflexes de la moelle et de l'isthme de l'encéphale ne sont touchés à aucun moment de l'intoxication. — Action spéciale du curare sur le cœur : paralysie de l'appareil d'innervation du cœur. — Effets nuls ou, tout au moins, considérablement ralentis, des substances toxiques agissant sur le système nerveux du cœur, comme le jaborandi ou la muscarine, sur les animaux curarisés. — Arrêt complet et définitif du cœur sous l'influence des hautes doses de curare. — Action du curare sur la température. — La température s'élève légèrement à la périphérie, tandis que la température centrale baisse progressivement. — Action du curare sur la nutrition : glycosurie ; oxalurie. — Elimination du curare par l'urine. — Prétendu antagonisme du curare et de la strychnine. — Traitement du tétanos par le curare. — Analogie d'action physiologique entre la curarine et la conicine (abolition de l'action des nerfs sur les muscles et persistance des propriétés physiologiques des fibres nerveuses motrices et des faisceaux mus-

culaires primitifs). — D'autres substances toxiques offrent ce même phénomène à un degré moindre. — Identité de cette action avec les phénomènes de paralysie motrice qui se produisent par oblitération de l'artère principale d'un membre au moyen de poudres inertes. — Emploi thérapeutique du curare.

XXXVII° LEÇON

Alcaloïdes fixes des solanées. — Généralités. — Solanées vireuses : principes actifs des différentes variétés de solanées ; leur répartition dans la plante (racines, feuilles, tiges, fruits, semences). — Atropine. — Extraction. — Propriétés physiques. — Atropidine ou hyosciamine. — Hyoscine. — La daturine, la duboisine, la belladonine, etc., ne sont que des mélanges, en proportions variables, d'atropine et d'atropidine, auxquels viennent s'ajouter quelquefois des produits de métamorphoses de ces corps (oxyatropine, etc.). — Tropéines de Ladenburg. — L'acide tropique est un terme constant du dédoublement de ces alcaloïdes. — Alcaloïdes artificiels (tropéines) voisins de l'atropine et utilisés en thérapeutique.

XXXVIII° LEÇON

Atropine. — Propriétés chimiques. — Métamorphoses. — Apoatropine. — Hydroapoatropine. — Homohydroatropine. — Action des agents d'hydratation. — Dédoublement facile de l'atropine, en présence des acides ou des bases et de l'eau, à une température relativement basse : ce facile dédoublement constitue un grave écueil au point de vue de sa recherche toxicologique. — Produits de dédoublement de l'atropine et de l'atropidine. — Tropine ; tropidine ; hydrotropidine. — Leurs isoméries ou analogies avec certaines bases pyridiques. — Acides tropique et atropique. — Constitution chimique des tropéines. — Constitution chimique de l'atropine et de l'atropidine. — Recherche toxicologique et réactions caractéristiques.

XXXIX° LEÇON

Solanine. — Extraction. — Propriétés physiques et chimiques. — Métamorphoses. — Solanidine. — Action physiologique de la

solanine. — Symptomatologie chez les bovidés, à la suite d'ingestion de pommes de terre germées, d'épluchures ou de tiges. — Troubles digestifs; somnolence; jamais de dilatation pupillaire. — Eruptions vésiculeuses; parésie des membres postérieurs ; diarrhée succédant à la constipation; paraplégie. — La guérison survient rapidement après cessation de l'ingestion. — Lésions cadavériques de l'entérite aiguë ou chronique : l'intestin grêle est le plus atteint. — Emploi de la chair des animaux qui ont succombé à l'intoxication aiguë ou chronique. — Solanine de la douce-amère. — Relations entre l'existence, dans la même plante, de la solanine et de la chlorophylle. — Influence de la chlorophylle sur la formation de la solanine. — Action de la solanine sur l'homme. — Dermatoses des ouvriers employés à la préparation de l'extrait de douce-amère. — La solanine pure n'est pas mydriatique. — La morelle noire doit sa toxicité, pour la majeure partie, à un alcaloïde du groupe des tropéïnes ; son extrait est nettement mydriatique. — Les animaux à sang froid sont beaucoup plus sensibles à l'action toxique de la solanine que les animaux à sang chaud. — Action de la solanine sur le système nerveux, le système musculaire, le cœur, la respiration. — A dose toxique, la solanine agit sur le bulbe, la moelle, et anéantit les fonctions des nerfs moteurs. — Exaltation du pouvoir excito-moteur de la moelle sous l'influence de doses considérables. — Affaiblissement notable des contractions cardiaques. — La solanine est plutôt un anesthésique qu'un narcotique. — Réactions caractéristiques de la solanine et de la solanidine. — Recherches toxicologiques.

XL[e] LEÇON

Pharmacologie de l'atropine, de la belladone, de la jusquiame, du datura, de la solanine, etc. — Granules et solutions pour injections hypodermiques d'atropine et de sulfate d'atropine. — Collyres. — Le collyre au sulfate de duboisine est constitué, presque exclusivement, par du sulfate d'atropidine. — Bromhydrate d'homatropine. — Iodhydrate d'hyoscine. — Poudre de feuilles et de racine de belladone. — Sucs de feuilles. — L'extrait

aqueux de feuilles sèches est un produit très actif. — Extrait alcoolique de feuilles sèches ou de semences. — Expériences de Schroff sur les différents extraits préparés avec : 1° le suc de la plante ; 2° l'alcool à 60 0/0 sur son poids de plante verte ; 3° l'alcool à 90 0/0 sur son poids de plante verte. — Alcoolatures ; teintures alcooliques ; teintures éthérées ; huiles de belladone, jusquiame, stramonium. — Baume tranquille. — Sirops. — Onguents. — Action physiologique de la belladonc, de la jusquiame, des datura, etc. — Historique : *struchnos* de Dioscoride ; *mandragoras* de Théophraste. — Emploi chez les anciens pour déterminer le sommeil et l'ivresse érotique. — Herbe aux sorciers, pendant le moyen âge. — Emploi des sucs de solanées, à partir du XVI° siècle, comme anesthésiques locaux, analgésiques, anticancéreux, anti-épileptiques, pour le traitement des vésanies, de l'épilepsie, de l'hydrophobie, etc. — C'est seulement à la fin du XVIII° siècle que l'on fait, de ces médicaments, une étude véritablement scientifique. — Découverte de l'atropine et recherche de ses propriétés physiologiques. — Action générale sur l'homme et les animaux. — Innocuité relative de l'atropine chez les herbivores, les ruminants, les rongeurs. — Intoxication par de la chair de lapin nourri de feuilles de belladone. — Variations dans la toxicité des plantes suivant l'époque de leur récolte. — Action uniforme des plantes du groupe des solanées vireuses. — Cette action est toute entière résumée dans l'alcaloïde atropine ; et elle est d'autant plus intense chez les vertébrés, que leur système nerveux est plus développé. — Symptômes généraux déterminés par les doses faibles, fortes, toxiques, d'atropine. — Développement très rapide des phénomènes toxiques. — Durée peu considérable de la période d'état dans l'intoxication aiguë et retour rapide à l'état normal. — L'élimination rapide de l'alcaloïde, principalement par l'urine, fait échapper à l'accumulation des doses.

XLI° LEÇON

Action physiologique de l'atropine. — Action sur les centres nerveux : excitation intense de l'activité cérébrale, à laquelle succède un état de dépression profonde. — Analogie des effets

de la belladone et de l'atropine sur le cerveau avec ceux des substances enivrantes. — Augmentation, puis diminution et même paralysie, de l'excitabilité réflexe médullaire.— Perversion et même abolition de sensibilité et de motricité. — L'atropine est un poison des nerfs modérateurs. — Action spéciale sur le pneumogastrique : paralysie des fibres sensitives des nerfs vagues dans les poumons et des dernières terminaisons périphériques des fibres cardiaques modératrices. — La paralysie des terminaisons périphériques nerveuses des muscles de la vie organique (iris, cœur, estomac, intestins, glandes salivaires et sudorales), est un caractère tout à fait spécial aux poisons des solanées. — Action sur le système musculaire : augmentation de l'excitabilité des muscles striés et lisses ; contractilité conservée, sauf au contact direct. — A forte dose, l'atropine est un stupéfiant du système musculaire. — Les effets de l'atropine sur les fibres musculaires lisses et sur le grand sympathique sont les plus importants, au point de vue de son action thérapeutique et toxique. — Action sur la circulation : accélération du cœur, par paralysie des fibres modératrices du pneumogastrique, et augmentation de la tension artérielle. — Congestions, dues à la paralysie vasomotrice secondaire. — Action sur la respiration : augmentation, puis diminution du nombre des mouvements respiratoires ; rhythme cadencé. — La température s'élève sous l'influence des doses faibles, tandis qu'elle s'abaisse sous l'influence des doses fortes.

XLIIe LEÇON

Action de l'atropine sur l'appareil digestif. — Doses faibles et fortes. — Excitation des fibres musculaires lisses : exagération des mouvements péristaltiques ; diarrhée profuse. — L'atropine, comme la pilocarpine, laisse intacte l'aptitude fonctionnelle des cellules propres des glandes salivaires ; elle paralyse le pouvoir excito-sécrétoire de la corde du tympan, mais n'affecte pas le pouvoir vaso-dilatateur. — Le pouvoir excito-sécrétoire des filets du sympathique est conservé. — Expériences de Keuchel et Heidenhain. — Action sur les sécrétions et les excrétions : irritation par contact direct sur les muqueuses, et augmentation des

sécrétions ; effet inverse par absorption. — On observe une augmentation de l'azote, ainsi que des acides sulfurique et phosphorique éliminés par l'urine, tandis que le chlore diminue. — Action sur la pupille. — La mydriase est un phénomène local. — Expérience de Meuriot : mydriase produite sur l'œil séparé de l'orbite. — L'impuissance de l'accommodation est due à la paralysie des rameaux ciliaires du moteur oculaire commun. — Diplopie. — — L'impressionnabilité de la rétine est diminuée. — L'atropine agit sur les fibres radiées comme la galvanisation du sympathique au cou. — La mydriase atropique peut être due à l'affaiblissement du muscle constricteur, ou à l'excitation des organes dilatateurs. — Antagonistes de l'atropine. — Antagonistes relatifs : morphine, ésérine. — Résultats de l'administration de l'opium dans le traitement des empoisonnements par la belladone. — Antagonistes vrais : choline, névrine, muscarine et surtout pilocarpine. — Résumé de l'action physiologique de l'atropine et des solanées vireuses. — L'étude du mécanisme de l'action de l'atropine a donné, en physiologie, des notions plus précises sur les nerfs modérateurs et accélérateurs ; et elle a permis de démontrer l'existence des nerfs sécréteurs.

XLIII[e] LEÇON

Caféine et théobromine. — Découverte de la caféine dans le café par Runge, en 1820. — La théine, extraite du thé, est reconnue identique avec la caféine. — La caféine est retrouvée dans le guarana, le maté, la noix de Kola. — Découverte de la théobromine dans l'amande de cacao par Woskresenski en 1842. — Transformation de la théobromine en caféine par Strecker, en 1861. — Richesse de ces différents produits en alcaloïdes. — Différents modes d'extraction de la caféine. — Propriétés physiques et chimiques. — Métamorphoses. — La caféine et la théobromine se différencient des bases de la série pyridique par des caractères chimiques très nets : elles donnent un mélange de carbonate et de *cyanures* alcalins avec la chaux sodée ; et, sous l'influence des agents chlorurants, des dérivés de la série urique. — Produits d'addition : iodométhylate ; hydroxyméthylate.

XLIVe LEÇON

Théobromine. — Extraction. — Propriétés physiques et chimiques. — Métamorphoses. — Séparation d'avec la caféine. — Réactions différentielles. — Combinaisons avec les alcalis. — Synthèse de la théobromine à l'aide de la caféine. — Isomère de la théobromine obtenu en partant de la xanthine diargentique. — Produits de métamorphose communs à la caféine, à la théobromine, à la xanthine, à la guanine, à la carnine, à l'adénine, à la sarkine, à l'acide urique. — La caféine est une diuréïde de l'acide mésoxalique. — Constitution de la caféine et de la théobromine, déterminée d'après celle de la xanthine, fixée elle-même par ses relations avec les acides urique et parabanique. — Préparations pharmaceutiques de la caféine. — Sels de caféine. — Solutions de caféine dans le benzoate et le salicylate de soude.

XLVe LEÇON

Action physiologique de la caféine et de la théobromine. — L'accord n'existe, au sujet de la caféine, entre les différents observateurs, que relativement à la constatation de quelques symptômes prédominants. — Provenance des caféines employées pour l'expérimentation. — Mélange à la caféine de certaines substances actives par elles-mêmes. — Recherches de Kerner sur le rouge de Kola. — Nécessité d'expérimenter avec de la caféine pure. — La caféine et la théobromine rentrent, par leur constitution chimique, dans le groupe des produits de désassimilation incomplète des albuminoïdes. — Différences d'action, au point de vue toxique, entre ces alcaloïdes et ceux à noyau pyridique. — L'impressionnabilité individuelle existe toujours pour la caféine et la théobromine, mais l'impressionnabilité de l'espèce est beaucoup amoindrie. — Nervins dynamophores et nervins reconstituants. — Action sur le système nerveux : excitation, puis dépression. — Atténuation de la faculté sensorielle cérébrale. — Exagération du pouvoir excito-moteur de la moelle. — Influence de l'habitude sur l'impressionnabilité différente du cerveau et de la

moelle chez l'homme et l'animal. — L'action locale de la caféine sur les nerfs moteurs et sensitifs détermine leur paralysie. — Action élective de la caféine sur le système nerveux dont elle exagère la tonicité : c'est par son intermédiaire qu'elle réagit sur les autres appareils. — Action sur le système musculaire : très intense, mais locale. — Quatre périodes : 1° augmentation de l'excitabilité musculaire directe et indirecte ; 2° contracture transitoire et rigidité musculaire ; 3° convulsions toniques et tétanos ; 4° diminution et perte de l'excitabilité. — Contraction tonique permanente par action locale. — Modifications histologiques dans la structure du muscle. — Les muscles subissent cette action même après la section des nerfs, ou chez les animaux curarisés. — Différences dans l'action sur les grenouilles rousses et vertes : grenouilles rousses, altérations musculaires sans tétanos ; grenouilles vertes, tétanos réflexe très violent et très persistant sans raideur des muscles.

XLVIe LEÇON

Action de la caféine sur le cœur et l'appareil circulatoire. — La diminution de fréquence des battements du cœur est un phénomène constant : cette action de la caféine s'observe aussi sur le cœur isolé. — Action sur l'élément musculaire cardiaque. — Augmentation de la pression centrale : ampleur du pouls. — Augmentation considérable de l'énergie des battements du cœur. — L'excitation du pneumogastrique sectionné au cou ne modifie pas la fréquence du cœur à une période avancée de l'intoxication. — Vaso-dilatation encéphalique. — Action sur la respiration. — La caféine empêche l'essoufflement et les palpitations consécutives à un travail violent. — Elle met un homme non entraîné dans les conditions d'un homme entraîné ; et, chez ce dernier, elle ajoute son action à celle de l'entraînement. — Ces effets de la caféine peuvent être interprétés par son action sur le bulbe, ainsi que tendent à le prouver les résultats de son emploi thérapeutique. — Action sur la température. — La caféine, à faible dose, semble exercer sur la température une influence variable et difficile à préciser. — A dose forte, il y a

élévation de la température centrale et abaissement de la température périphérique. — Action sur la nutrition. — La caféine n'a pas une action spécifique sur l'excrétion de l'urée ; elle la modifie dans des sens divers sous l'influence de conditions accessoires encore inconnues. — Expériences de Rabuteau et Eustratiadès, Voit, Hoppe-Seyler, Edward Smith.— La caféine augmente les pertes en carbone et ne restreint pas les autres : c'est en activant cette combustion qu'elle permet le travail musculaire pendant le jeûne. — La caféine agirait sur l'individu inanitié en tonifiant le système nerveux et en permettant à la nutrition d'utiliser les réserves de l'organisme. — Action anesthésiante probable sur les extrémités terminales des nerfs sensitifs de l'appareil digestif (analogie avec la cocaïne). — Si la sensation de faim disparaît, l'épuisement ne s'en produit pas moins. — La suractivité du système moteur, l'augmentation du tonus musculaire, la régularisation de la circulation et de la respiration, rendent compte de l'aptitude considérable au travail physique que produit la caféine. — La caféine agit comme diurétique par action directe sur le parenchyme rénal. — Effets dits anti-déperditeurs des substances contenant de la caféine : café, thé, maté, guarana, noix de kola. — Stimulation des actes intimes de la nutrition. — Présence concomitante de substances autres que la caféine et actives sur l'organisme. — Tracés sphygmographiques pris après injection d'infusion de café, kola, etc. en nature et après extraction de la caféine. —En dernière analyse, ces prétendus anti-déperditeurs ne réparent pas les pertes de l'organisme et n'économisent pas les matériaux de nutrition, ils permettent seulement d'utiliser les réserves.

Semestre d'hiver 1893-1894

ANESTHÉSIQUES — HYPNOTIQUES

Ire LEÇON

De l'hypno-anesthésie. — Historique. — Récits fabuleux. — Névrose hystérique : charme de taciturnité des exorcistes. — Etat hypnotique. — Fakirs. — Mesmer. — Opération de J. Cloquet en 1829. — Braid de Manchester, en 1841. — Somnambulisme artificiel. — Suggestion. — Drogues narcotiques ou stupéfiantes. — Breuvage préparé par les femmes de Thèbes avec le suc de pavots (remède de la colère et de la tristesse). — Sucs de lierre terrestre, morelle, jusquiame, ciguë, mandragore, laitue vireuse. — Emploi des narcotiques. — Mandragore (Hippocrate. — Pline. — Dioscoride. — Matthiole. — Dodoens). — Préparations mentionnées dans les traités de Théodoric et de Guy de Chauliac. — Emploi de breuvages obtenus par distillation. — Preuves de l'emploi des agents volatils au moyen âge. — Traités de magie et de sorcellerie de Pesta et Bodin. — Pommes odorantes. — Pendant les XVIIe et XVIIIe siècles, les moyens de calmer la douleur sont relégués dans le domaine de la magie et de la sorcellerie ; et l'emploi des narcotiques est attaqué par nombre de chirurgiens. — Chanvre indien employé par les Chinois depuis le IIIe siècle de notre ère. — Les effets de l'ivresse narcotique sont longs à se dissiper ; et les modifications produites dans l'organisme sont d'autant plus fâcheuses qu'elles sont plus durables. — Effets de l'ivresse alcoolique. — Insensibilité dans la période comateuse et seulement lorsque se manifestent des symptômes graves d'intoxication. — Emploi du champagne laudanisé. — Infidélité des résultats. — Parallèle entre l'anesthésie et la narcotisation : stupéfiants, narcotiques, ivresse, anesthésiques vrais. — Expériences sur une même espèce animale avec : 1° extrait d'opium ; 2° belladone ;

3° alcool; 4° éther; 5° chloroforme. — Emploi de la chaleur, du froid, des moyens mécaniques. — Compression des veines du cou. — Saignée poussée jusqu'à la syncope. — Manuscrit de Denis Papin.

IIe LEÇON

De l'hypno-anesthésie. — Emploi des produits gazeux ou volatils. — Inhalations gazeuzes. — Création de l'institut pneumatique de Beddoes à Clifton. — Humphry Davy. — Gaz hilarant (1799). — Essais de Berzélius, Pfaff et Wurzer, Pictet. — Expériences contradictoires de Proust, Vauquelin, Thénard et Orfila. — Raison de ces différences d'action. — Abandon et prohibition du gaz hilarant. — Les propriétés anesthésiques du protoxyde d'azote sont nettement spécifiées par H. Davy. — Essais de respiration des airs artificiels. — Horace Wells assiste à une séance de respiration à Hartford, état de Vermont, au mois de décembre 1844. — Son observation et ses applications à l'art dentaire. — Essais infructueux dans l'emploi pour les grandes opérations chirurgicales. — Morton et Jackson pensent à lui substituer l'éther. — Historique des observations déjà faites sur les vapeurs d'éther. — Son emploi par les entomologistes pour immobiliser les insectes ou les animaux microscopiques. — Crawford Long l'avait employé à plusieurs reprises en 1842 pour des opérations chirurgicales. — Grandes opérations pratiquées à la fin de l'année 1846, à l'aide de l'éther, par Warren, Bigelow, Hayward, etc., avec le concours de Morton et de Jackson. — Brevet pris par Morton et Jackson le 27 octobre 1846 pour le *Léthéon* (éther dénaturé par de l'essence de Néroli). — Communications de Malgaigne à l'Académie de médecine et de Velpeau à l'Institut. — Essais de Flourens et Longet. — Expériences avec l'éther chlorhydrique et le chloroforme sur les animaux. — Emploi et vulgarisation du chloroforme par Simpson, professeur d'obstétrique à Edimbourg. — Recherches d'autres anesthésiques suscitées principalement par des accidents. — Amylène. — Bromure d'éthyle. — Ether méthylique. — Ether méthylchlorhydrique. — Pseudo-chlorure de méthylène de Spencer-Wells. — Nitrite d'amyle, etc.

IIIe LEÇON

Emploi des anesthésiques. — Etudes des physiologistes et des vétérinaires. — Sensibilité différente des diverses espèces animales. — Grands et petits mammifères. — Rongeurs. — La sensibilité considérable des oiseaux est en rapport avec l'activité de leur circulation et de leur respiration. — Action sur les grenouilles : anesthésie par les vapeurs, par immersion dans l'eau tenant en dissolution la substance anesthésiante, par injection hypodermique d'une solution aqueuse de cette même substance anesthésiante. — Les mammifères ne peuvent être anesthésiés à l'aide des injections hypodermiques. — Albuminurie et symptômes graves d'intoxication terminée par la mort lorsqu'on fait aux mammifères une injection hypodermique de chloroforme dans la proportion de 2 centimètres cubes par kilog de poids vif. — Explication de ces différences. — Il n'y a pas de différence d'action, mais simplement des conditions particulières. — Anesthésie obtenue chez certains animaux (chat) par application de chloroforme sur une vaste surface du tégument. — Absorption des anesthésiques. — Modes d'administration : 1° Voie gastro-intestinale (voie rectale), lenteur et inégalité dans l'absorption et élimination concomitante ; 2° tissu cellulaire sous-cutané, variétés de constitution ; 3° injection intra-veineuse ; 4° surface pulmonaire. — La pénétration par le poumon est la voie d'élection pour les substances volatiles. — La pénétration dans le liquide circulatoire est une condition absolue de l'anesthésie générale (plantes et animaux). — Le caractère et l'intensité des phénomènes qui se produisent dépendent de la puissance de cette absorption. — Loi de Paul Bert. — La pénétration dépend de la composition centésimale du mélange. — L'absorption continue jusqu'à ce que la tension de la vapeur dans le sang soit égale à sa tension dans l'atmosphère offerte à la respiration. — Mélange d'air et de vapeur anesthésiante. — Effets physiologiques particuliers déterminés par chaque mélange. — Mélange optimum.

IVe LEÇON

Pénétration des anesthésiques dans le sang. — Nécessité de cette pénétration. — Démonstration de la présence du chloroforme dans le sang. — Action des anesthésiques sur le sang. — Altérations dans la constitution histologique. — Variations de composition des gaz. — Dans le sang artériel, l'oxygène diminue progressivement, tandis que CO^2 augmente ; dans le sang veineux O diminue légèrement, tandis que CO^2 reste sensiblement stationnaire. — Action sur la température et les échanges respiratoires. — Léger abaissement de température. — La consommation d'O et la production de CO^2 vont en diminuant progressivement. — Action sur les centres nerveux (bulbo-protubérantiels) servant à la régulation thermique. — Phénomènes communs à l'anesthésie et à l'asphyxie. — Action anesthésiante de la chaleur et du froid. — Animaux hibernants. — Dans l'anesthésie prolongée déterminée par le froid, la mort survient par asphyxie brusque ou lente. — Action de la chaleur sur les animaux à sang froid (batraciens et reptiles). — Echauffement, au-dessus de 37° de grenouilles et de mammifères. — La mort survient par arrêt subit du cœur lorsque la température du sang atteint 43° pour les mammifères ; et 48 à 50° pour les oiseaux. — Les grenouilles meurent par asphyxie. — Action de la température sur les propriétés respiratoires de leurs hématies. — Anesthésie des grenouilles ayant seulement la tête plongée dans l'eau à 37-38°. — Différences profondes entre l'anesthésie produite par la chaleur et celle produite par l'éther ou le chloroforme chez les animaux à sang froid. — Possibilité de réaliser, simultanément, l'anesthésie et l'asphyxie (anesthésie étouffante). — L'action excitante et les convulsions spasmodiques sont dues à l'action directe des vapeurs anesthésiques sur les extrémités terminales du nerf laryngé supérieur. — Syncope laryngo-réflexe, ou primitive. — Action irritante des impuretés qui peuvent être contenues dans l'anesthésique. — Salivation réflexe.

V° LEÇON

Physiologie générale de l'anesthésie. — La vie de relation disparait; la vie végétative persiste. — Universalité d'action des anesthésiques vrais. — Action sur la motilité : cœur de tortue ou de grenouille détaché de l'animal; cils vibratiles, infusoires, sensitive. — Action sur la nutrition : arrêt de la germination des graines; plantes immergées dans l'eau chloroformée cessant de dégager CO^2. — Phénomènes vitaux échappant à l'action des anesthésiques. — La germination est arrêtée, mais la graine respire et digère l'amidon et le sucre; la levûre cesse de provoquer la fermentation, mais la diastase agit toujours. — Théorie de Claude Bernard : l'anesthésique réactif de la vie. — Action des anesthésiques sur le protoplasma vivant. — Suspension temporaire ou définitive des différents modes d'activité du protoplasma par suite de désorganisation mécanique, physique ou chimique. — Action sur les éléments nerveux. — Dans l'anesthésie chirurgicale, qui n'est qu'un empoisonnement limité, premier stade de l'empoisonnement général, les hémisphères cérébraux sont impressionnés, tandis que les parties des centres nerveux qui gouvernent la respiration et la circulation conservent leur intégrité. — On peut distinguer quatre périodes dans l'empoisonnement : 1° suspension des fonctions du cerveau (sommeil); 2° abolition des fonctions de la moelle comme conducteur de la sensibilité (complète anesthésie); 3° abolition des fonctions des départements de la moelle présidant aux réactions musculaires (inertie et résolution); 4° abolition des fonctions du bulbe (cessation de la respiration, arrêt du cœur, mort). — Phase d'excitation : elle est variable pour chaque anesthésique. — Tableau des phénomènes de l'anesthésie. — Dangers de l'anesthésie lorsque le bulbe vient à être impressionné à son tour. — Le centre respiratoire bulbaire et les cellules des ganglions sympathiques, centre de l'excitation des mouvements du cœur, sont touchés dès le début par le chloroforme. — Expériences de Vulpian : faradisation (1° du bout central, 2° du bout périphérique) du pneumogastrique sectionné au cou, avant l'action et sous l'influence des anesthésiques. —

Les fonctions de la moelle, comme organe transmetteur, ne sont pas entièrement suspendues : arrêt immédiat (réflexe) de la respiration chez un chien anesthésié, par faradisation du bout central du sciatique coupé au lieu d'élection.

VI[e] LEÇON

Physiologie générale des anesthésiques. — Modifications notables des fonctions physiologiques de l'organisme sous l'influence des anesthésiques. — Théorie générale de l'action des anesthésiques. — Expériences de Claude Bernard. — L'action des anesthésiques se porte sur les centres nerveux. — Les nerfs sensitifs doivent être atteints par leur extrémité centrale. — L'anesthésie se produit sur la moelle de même que sur le cerveau. — La moelle est un centre nerveux autonome. — L'anesthésie ne se produit que lorsque le sang chargé d'anesthésique atteint les centres nerveux. — Interprétations de cette action. — Modifications de la circulation dans les centres nerveux. — Théories du sommeil. — Opinions anciennes : accumulation du sang (Vis ou pressoir d'Hérophile). — Expériences de Durham, Hammond, Bedford-Brown, Ernest Samson. — Irrigation sanguine moindre dans les organes au repos (pancréas, glandes salivaires). — Théorie de Pflüger, ou de l'excitabilité par l'oxygène actif. — Théorie de Preyer, ou des substances ponogènes. — Applications de ces diverses hypothèses à l'interprétation de l'action des anesthésiques. — La congestion ou l'anémie peuvent se montrer au cours de l'anesthésie. — Coïncidence de l'anesthésie avec l'asphyxie. — Disparition de la sensibilité : *a*) hyperémie, la paralysie succède à l'exaltation des centres ; *b*) anémie, insuffisance dans l'apport des matériaux nutritifs. — Expérience sur le lapin dans le crâne duquel on a pratiqué une ouverture permettant de voir la surface de l'encéphale : phases d'hyperémie et d'anémie.

VII[e] LEÇON

Physiologie générale des anesthésiques. — L'anémie cérébrale est-elle la cause de l'anesthésie, ou bien n'est-elle que la consé-

quence d'une influence spéciale de l'anesthésique sur les vaso-moteurs? — Production de l'insensibilité par ischémie cérébrale. — L'affaiblissement circulatoire est de peu d'importance dans l'anesthésie : le sang conserve sa quantité normale d'oxygène. — Expériences de Frédéricq sur l'anémie artificielle de la moelle. — L'anesthésique contenu dans le sang exerce une action spéciale sur les éléments nerveux. — Le cerveau influence la moelle et les nerfs sensitifs qui en émergent comme le fait la volonté dans un autre ordre de phénomènes. — La moelle n'influence pas le cerveau. — La partie inférieure de la moelle n'influence pas la partie supérieure. — La perte de sensibilité commence par l'extrémité périphérique des nerfs pour remonter jusqu'à la moelle et gagner enfin le cerveau. — Les mouvements volontaires sont encore possibles alors que les mouvements réflexes sont abolis, le centre réflexe ne pouvant plus être mis en jeu. — Nécessité pour que l'anesthésie se produise que l'anesthésique touche un centre nerveux. — Conservation de l'excitabilité des nerfs moteurs. — Théorie de Claude Bernard sur l'anesthésie. — Expériences sur la mort naturelle du nerf sensitif : 1° par son extrémité périphérique ; 2° par son extrémité centrale. — Le sang chargé d'anesthésique a perdu ses propriétés nutritives et excitatrices normales sur les nerfs sensitifs. — Action élective du chloroforme sur les cellules sensitives de la moelle. — Différences entre l'anesthésie locale et l'anesthésie générale. — L'action des anesthésiques sur l'extrémité périphérique d'un nerf sensitif diffère essentiellement de son action sur l'extrémité centrale. — Il n'y a qu'une seule anesthésie ; seulement elle peut être produite par des agents divers. — Interprétation des phénomènes de l'anesthésie par les modifications histo-chimiques déterminées par les anesthésiques dans les différents tissus. — Déshydratation passagère : théorie de Raphael Dubois. — Il s'agit, plus probablement, d'un phénomène d'ordre physique ; d'une modification dans l'état vibratoire moléculaire.

VIIIe LEÇON

Physiologie spéciale de la chloroformisation. — Action sur le système nerveux. — 1re période, sommeil anesthésique. — L'in-

toxication débute par les hémisphères cérébraux : *a*) phase de surexcitation ; *b*) abolition des fonctions des hémisphères cérébraux ; *c*) disparition de la sensibilité. — Dissociation des différentes sensations. — 2ᵉ période, anesthésie et résolution musculaire : *a*) motilité réflexe conservée ; *b*) motilité réflexe abolie, mais conservation du pouvoir auto-moteur des centres ; *c*) disparition des réflexes médullaires d'origine externe, résolution musculaire et narcose profonde. — Différences essentielles dans la succession des phénomènes avec ceux qui se produisent dans l'expérience de Frédéricq sur l'anémie artificielle de la moelle, où l'on voit la *motricité abolie avant la sensibilité*, après qu'elles ont été toutes deux exaltées d'abord. — Ordre de disparition des réflexes. — Exagération des réflexes modérateurs cardiaques dans les premiers temps de l'anesthésie : syncope cardiaque primitive. — Le pneumogastrique ne perd à aucun moment son action sur le cœur. — Les réflexes respiratoires persistent indéfiniment. — Susceptibilité particulière du nerf d'arrêt chez certains individus ou animaux : l'atropine empêche, dans ce cas, l'inhibition générale et l'arrêt respiratoire persiste seul. — Action sur la circulation centrale et périphérique. — 1ʳᵉ période (anesthésie complète) : vaisseaux périphériques contractés, battements du cœur réguliers, pouls serré et plein, pression élevée. — 2ᵉ période (narcose profonde avec résolution musculaire absolue) : battements du cœur affaiblis, pouls mou, pression abaissée de plusieurs centimètres, tonus vasculaire diminué, dilatation vasculaire par affaiblissement du cœur et paralysie des vaso-constricteurs. — Irrégularités : *a*) syncope cardiaque primitive ou laryngo-réflexe ; *b*) syncope secondaire ou bulbaire ; *c*) syncope tertiaire ou toxique, la plus irrémédiable. — Economie du sang, par suite de la constriction vasculaire générale, et diminution des hémorrhagies.

IXᵉ LEÇON

Physiologie spéciale de la chloroformisation. — Action sur la respiration. — Théoriquement, respiration normale, à type calme et régulier, avec légère diminution de l'amplitude. —

Modifications observées et étudiées surtout chez les animaux. — La respiration costale supérieure et plus encore la respiration costale inférieure diminuent d'amplitude; affaissement du thorax; prédominance de la respiration abdominale. — La respiration costale inférieure prédomine dans les phases d'agitation. — Diminution de la force expansive du thorax. — Faiblesse de l'effort expiratoire. — Irrégularités : *a*) arrêt respiratoire primitif ou laryngo-réflexe ; *b*) arrêt respiratoire secondaire ou bulbaire; *c*) arrêt respiratoire tertiaire ou toxique. — Action sur la force musculaire. — Diminution notable de l'effet musculaire obtenu avec une même excitation : excitabilité du nerf moteur; réaction du muscle. — Durée de la résistance à l'action du chloroforme. — Moyens d'apprécier la marche de l'anesthésie. — L'excitation d'un nerf sensitif est toujours accompagnée de dilatation de la pupille. — Variations de la pupille : normales, accidentelles. — Etat de la pupille aux différentes périodes de l'anesthésie. — Intoxication aiguë et chronique par le chloroforme. — Symptômes et lésions. — Chloroformomanes. — Individus journellement soumis par profession aux vapeurs de chloroforme. — Expériences de P. Bert : anesthésie journalière d'un chien avec le mélange à 10 0/0 ; mort le trente-deuxième jour. — Emploi chirurgical de l'anesthésie par le chloroforme. — Administration de l'anesthésique. — Mode opératoire. — Inhalateurs spéciaux. — Procédé par sidération (doses massives). — Procédé dosimétrique (doses faibles). — Méthode des mélanges titrés. — Action des mélanges titrés sur les animaux. — Applications à la chirurgie humaine. — Appareil de Raphael Dubois. — Procédés basés sur la dissolution du chloroforme dans un liquide qui en laisse échapper la vapeur à une tension partielle faible, et fixe tant que le titre du mélange se maintiendra. — Méthode de Quinquaud (chloroforme dissous dans l'alcool éthylique). — Méthode de Spencer-Wells (chroloforme dissous dans l'alcool méthylique).

Xe LEÇON

Marche de l'anesthésie chirurgicale. — Phénomènes accidentels. — Dangers. — Causes. — Signes précurseurs. — Signes fournis

par : *a*) état de la face : *b*) état des globes oculaires : *c*) sensibilité de la cornée : *d*) variations de la pupille : *e*) bruits respiratoires : *f*) tremblement généralisé. — Irrégularités de l'anesthésie. — Accidents non mortels : excitation initiale et secondaire. — Accidents mortels. — Statistiques. — Causes de ces accidents. — Impuretés du chloroforme. — Etudes de M. Duret. — Les circonstances varient avec chaque fait et chaque individu. — Le chloroforme le plus pur est encore capable de produire tous les accidents attribués aux impuretés. — Mécanisme physiologique des accidents. — Trois distinctions à établir : *a*) accidents *après le chloroforme* (heures ou jours suivants) : *b*) accidents *sous le chloroforme* (choc traumatique) : *c*) accidents *par le chloroforme* (syncopes primitives, respiratoire et cardiaque ; syncopes secondaires, respiratoire et cardiaque ; apnée toxique). — La syncope cardiaque primitive est tout à fait exceptionnelle. — Le danger vient du cœur et non de la respiration, les syncopes cardiaques suivant presque immédiatement l'arrêt respiratoire. — La respiration artificielle n'a qu'une faible utilité, l'arrêt du cœur étant à peu près irrémédiable. — L'état du cœur fournit les contre-indications. — Les arrêts du cœur et de la respiration sont dus à des phénomènes d'excitation. — Syncope respiratoire primaire : par excitation du trijumeau par la voie du nerf laryngé. — Syncope respiratoire secondaire : par excitation directe du centre bulbaire. — Les syncopes respiratoires ne sont pas mortelles par elles-mêmes, mais par retentissement sur le cœur. — Syncope cardiaque primitive : par excitabilité du modérateur cardiaque au début de l'anesthésie. — Syncope cardiaque secondaire : par excitation du noyau bulbaire modérateur du cœur.

XI[e] LEÇON

Moyens de remédier aux dangers de l'anesthésie chloroformique. — Tous les accidents sont produits par un mécanisme actif et de nature à être empêchés par la suppression de l'activité du pneumogastrique. — Deux indications à remplir : 1° suppression ou diminution de l'activité du pneumogastrique; 2° économie du chloroforme. — Traitement des accidents de la chloroformisation.

— Trois indications : 1° ranimer les battements du cœur ; 2° entretenir artificiellement la respiration ; 3° écarter les causes mécaniques d'asphyxie. — La respiration artificielle est impuissante lorsque la syncope cardiaque précède ou suit de très près l'arrêt respiratoire. — Emploi de la faradisation. — Inhalations de nitrite d'amyle. — Inversion totale. — Contre-indications à l'emploi du chloroforme. — La cause des accidents réside dans l'action même de l'anesthésique ; mais il existe des conditions adjuvantes chez le sujet ou il s'en produit par suite de la nature de l'opération. — Ces conditions adjuvantes possèdent une valeur d'autant moins importante que le procédé de chloroformisation employé est plus réglé et plus sûr. — Etat constitutionnel. — Etats pathologiques. — Conditions d'ordre chirurgical. — Siège et nature de l'opération. — Inconvénients du chloroforme pour les opérations pratiquées à la lumière du gaz ou du pétrole. — Valeur comparative des anesthésiques. — Etudes de la commission anglaise. — Expériences avec le chloroforme, l'éther, la benzine, le pyrrol, l'acétone, le bichlorure de méthylène, l'amylène, le chlorure de butyle, le bichlorure d'éthylène, le chlorure de méthyle, le chlorure d'éthyle, le nitrite d'éthyle, le chlorure d'isobutyle, le chlorure d'éthylidène. — Résumé de la discussion soulevée à l'Académie de médecine, en 1882, sur l'emploi du chloroforme.

XII° LEÇON

Etude chimique du chloroforme et des dérivés chlorés du formène. — Découverte et préparation du chloroforme. — Purification. — Procédés de Raoul Pictet pour l'obtention de chloroforme parfaitement pur, séparé par cristallisation. — Propriétés physiques et chimiques. — Métamorphoses. — Altérabilité du chloroforme. — Action de l'air et de la lumière. — Hypothèses de Personne. — Détermination de l'acide chloroxycarbonique dans les vapeurs du chlorolorme altéré. — Le chloral dégage spontanément de l'acide chloroxycarbonique au contact de l'air. — Recherches de M. Regnauld. — Action combinée de la lumière et de l'oxygène de l'air. — La vitesse de décomposition est variable, suivant que la lumière est directe ou diffuse. — Pas de

décomposition par soustraction absolue de la lumière. — L'impression actinique se prolonge dans l'obscurité. — Les vapeurs du chloroforme mélangées d'air et soumises à l'effluve électrique donnent les mêmes produits de décomposition. — La radiation solaire seule est incapable de produire la décomposition. — La présence, dans le chloroforme, de proportions notables de chloral ou d'eau n'influencent pas les résultats précédents. — Moyens de préserver le chloroforme de ces altérations. — L'addition de 1 pour 1000 d'alcool éthylique empêche toute altération. — L'addition d'alcool amylique et surtout d'alcool méthylique est moins efficace. — L'alcool allylique, l'éther éthylique, le toluène agissent à peu près comme l'alcool éthylique. — La benzine n'a qu'une action à peu près nulle.

XIIIe LEÇON

Etude chimique du chloroforme et des dérivés chlorés du formène. — Conservation du chloroforme. — Vitesse de la décomposition. — Action préservatrice des alcalis. — Les accidents gastriques post-chloroformiques sont peut-être dus à des substances échappant encore à l'analyse. — Antisepsie intestinale avant l'anesthésie. — Consommation du chloroforme. — Difficultés de la préparation. — Masses des corps en réaction. — Utilité des procédés de conservation et de purification. — Chloroformes industriels. — Essai du chloroforme. — Caractères de pureté. — Constantes physiques (densité, point d'ébullition). — Courbes de distillation de diverses variétés de chloroforme. — Réactions chimiques. — La bilirubine fournit une dissolution colorée en rouge orangé avec du chloroforme pur, tandis que la dissolution possède une couleur verte si le chloroforme contient de l'acide chloroxycarbonique. — Action particulièrement nuisible de cette impureté. — Usages et emploi pharmaceutique du chloroforme en dehors de l'anesthésie. — Eau chloroformée. — Chloroforme émulsionné : potion huileuse émulsionnée de Dannecy. — Chlorodyne : liqueur de chloroforme composée de la pharmacopée anglaise. — Emploi du chloroforme comme topique externe.

XIV[e] LEÇON

Etude chimique du chloroforme et des dérivés chlorés du formène. — Formène. — Préparation. — Purification. — Essai physiologique. — Dispositif expérimental. — L'inhalation du formène, à la pression normale ou sous pression, mélangé ou non à de l'oxygène, ne détermine aucun phénomène anesthésique, aucune perturbation dans les fonctions du système nerveux sensitif ou moteur, en dehors d'une légère accélération des mouvements respiratoires : il est d'une innocuité absolue et détermine seulement l'asphyxie quand le gaz est inhalé seul. — Formène monochloré. — Préparation à l'aide d'alcool méthylique chimiquement pur. — Caractère de pureté : soluble intégralement et sans aucun résidu dans l'acide acétique cristallisable. — Essai physiologique. — La substitution d'un atome de chlore à l'hydrogène fait apparaître des propriétés anesthésiques. — Les effets physiologiques obtenus par l'inhalation du chlorure de méthyle présentent une remarquable analogie avec ceux déterminés par le chloroforme. — Période de retour très courte. — Formène bichloré [chlorure de méthylène]. — Préparation et purification. — Le chlorure de méthylène anglais (pseudo-chlorure de méthylène de Spencer-Wells) est un mélange de 70 parties de chloroforme et 30 parties d'alcool méthylique. — Essai physiologique. — L'inhalation du formène bichloré détermine une violente excitation de la moelle, ne faisant place à la paralysie que lorsque le bulbe est atteint, ainsi que les centres circulatoire et respiratoire. — Contractures permanentes ou temporaires alternant avec crises choréiques ou épileptiformes : la cessation des mouvements désordonnés et la résolution musculaire ne se produisent qu'au moment de la syncope respiratoire. — Formène tétrachloré. [Perchlorure de carbone]. — Préparation et purification. — Caractère de pureté : pas de réaction par chauffage avec une solution alcoolique d'azotate d'argent ammoniacal. — Essai physiologique. — Le formène tétrachloré est un anesthésique extrêmement dangereux. — La résolution musculaire ne peut se réaliser qu'au prix d'une syncope cardiaque. — Les composés dérivés du formène dans lesquels le nombre des atomes

de chlore substitué à l'hydrogène est impair, sont des anesthésiques ; ceux dans lesquels ce nombre d'atomes est pair sont des toxiques. — Situation du chlore dans la molécule. — Isoméries. — L'asymétrie dans la position du chlore par rapport au carbone central paraît en relation avec le pouvoir anesthésique, tandis que la symétrie des atomes pairs de chlore serait en rapport avec le pouvoir toxique. — L'importance de la position relative des atomes de chlore dans la molécule est encore appuyée par l'étude des chlorures de butyle.

XVe LEÇON

Des éthers comme anesthésiques généraux ou locaux. — Généralités sur les éthers. — Principaux modes d'obtention. — Ethers simples, composés, mixtes. — Ether éthylique. — Historique de sa découverte. — Préparation et synthèse. — Purification : nature des impuretés qu'il peut contenir. — Distillation avec l'huile d'œillette. — Passage des vapeurs sur du charbon poreux imprégné de lessive de soude. — Application de ces procédés à l'éther du commerce (tableau des rectifications). — Propriétés physiques et chimiques. — Métamorphoses. — Essais éthérométriques. — Recherches de M. Regnauld. — Ethers aux degrés 65, 62, 56, Baumé. — La densité de l'éther du commerce est fonction de trois variables : éther anhydre (D 0, 720) ; alcool anhydre (D 0, 809) ; eau (D 1, 0). — Variations du volume d'alcool suivant la proportion d'eau pour des éthers au même degré. — La soustraction de la totalité de l'eau à un pareil mélange permettrait de déterminer rigoureusement la densité du mélange restant d'alcool et d'éther. — L'addition de carbonate de potasse en poudre réalise un procédé de déshydradation qui ramène, d'une façon constante, l'alcool à 98 °/o et l'éther à l'état anhydre. — Détermination des constantes. — Table à double entrée de MM. Regnauld et Adrian. — Composition de l'éther pur à 56° de la pharmacopée française. — Emploi thérapeutique de l'éther en dehors de l'anesthésie : antispasmodique, stimulant diffusible, excitant local. — Formes pharmaceutiques sous lesquelles l'éther est employé : capsules, sirops, potions. — Liqueur anodyne d'Hoffmann. — De l'éther comme véhicule des teintures éthérées.

XVIe LEÇON

Ethers simples. — Ether chlorhydrique et ses dérivés chlorés. — Préparation et synthèse. — Propriétés physiques et chimiques. — Le chlorure d'éthyle mélangé à son poids d'alcool constitue l'éther muriatique alcoolisé des anciennes pharmacopées. — Dérivés chlorés du chlorure d'éthyle. — Isoméries. — Les chlorures d'éthyle mono et bichloré sont utilisés comme anesthésiques locaux : ils sont également révulsifs, à peu près au même degré que le chloroforme. — La liqueur des Hollandais, isomère du dérivé monochloré, est un anesthésique local. — La plupart des dérivés chlorés du chlorure d'éthyle sont toxiques et déterminent, lorsqu'on cherche à les employer comme anesthésiques généraux, des convulsions précoces et une syncope respiratoire. — Comparaison des dérivés chlorés de l'éthane au point de vue de l'anesthésie générale. — C^2H^5Cl : chlorure d'éthyle, à peu près inactif. — $C^2H^4Cl^2$: chlorure d'éthylidène, bon anesthésique; chlorure d'éthylène, toxique. — $C^2H^3Cl^3$: méthylchloroforme, excellent anesthésique; chlorure d'éthylidène monochloré, moins actif. — $C^2H^2Cl^4$: chloréthylène-chloroforme et tétrachloréthane, non encore expérimentés (l'un d'eux tout au moins doit être très toxique si mon interprétation théorique se justifie). — C^2HCl^5 : éther d'Aran, (mélange des trois derniers), dangereux comme anesthésique général. — C^2Cl^6 : perchloréthane, toxique. — De même qu'on l'a déjà vu pour les dérivés chlorés du formène, les propriétés anesthésiques sont en rapport étroit avec l'asymétrie dans la position du chlore par rapport aux deux atomes de carbone, tandis que les propriétés toxiques semblent en rapport avec une disposition symétrique du chlore par rapport au groupement $-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{|}{\underset{|}{C}}-$. — Ether bromhydrique. — Préparation et purification. — Propriétés physiques et chimiques. — C'est un anesthésique général plus rapide que le chloroforme. — Il supprime les états intermédiaires à l'activité et à la résolution musculaire. — Son emploi pour l'anesthésie prolongée n'est pas exempt de dangers. — Anesthésie commencée avec le bromure d'éthyle et continuée avec le chloro-

forme. — Éther iodhydrique. — Préparation et purification. — Propriétés physiques et chimiques. — C'est un produit insuffisamment étudié comme anesthésique général. — Sa facile décomposition rend son emploi incertain et même dangereux. — Son utilisation comme médicament de l'asthme; et comme médicament iodé dans la tuberculose. — L'éther iodhydrique est un agent précieux de substitution au point de vue chimique.

XVII° LEÇON

Ethers composés. — Ether nitreux. — Préparation et purification. — Propriétés physiques et chimiques. — Sa vapeur est inflammable. — Il est partiellement soluble dans l'eau et se décompose lentement au contact de ce liquide. — Le nitrite d'éthyle est trop altérable pour pouvoir être employé pour l'anesthésie générale. — Son emploi, mélangé à l'alcool, pour préparer une potion excitante et diurétique. — Liqueur anodyne nitreuse. — On la remplace souvent par de l'acide azotique alcoolisé. — Ether acétique. — Préparation et purification. — Propriétés physiques et chimiques. — L'éther acétique est inaltérable lorsqu'il est anhydre. — Son emploi comme anesthésique local pour les affections des premières voies aériennes. — Ether amylnitreux ou nitrite d'amyle. — Préparation et purification. — Propriétés physiques et chimiques. — C'est un produit très facilement altérable. — Son très énergique pouvoir vaso-dilatateur en fait un agent dangereux. — Son emploi dans les affections du système nerveux de l'appareil circulatoire. — Notions générales sur quelques autres éthers composés qui peuvent intéresser l'hygiène. — Action anesthésiante générale exercée par certains éthers sur les animaux à sang froid (acétate, benzoate, formiate d'éthyle). — Emploi de certains éthers pour la falsification des boissons : vins, eaux-de-vie, liqueurs, etc. — Les dangers au point de vue de l'hygiène, résultent non pas tant de l'absorption de ces éthers, que de l'absorption d'alcools toxiques, alcools mauvais goût et phlegmes, dont la saveur et l'odeur sont masquées par celles de l'éther employé. — De l'éther éthylique comme anesthésique général. — On distingue, dans son action, trois périodes : 1° cérébrale; ébriété,

sommeil plus ou moins semblable au sommeil normal ; 2° médullaire ; sommeil profond avec disparition des reflexes ; 3° bulbaire, paralysie de la respiration et du cœur. — L'action toxique s'exerce principalement sur le centre respiratoire. — Différences dans la nature des accidents produits par le chloroforme et par l'éther. — Dangers de l'apnée toxique chez les enfants.

XVIII° LEÇON

De l'anesthésie localisée. — Elle doit réaliser l'insensibilisation de la seule partie à opérer, sans la modifier ou l'altérer d'une manière prolongée. — Impossibilité de trouver une substance qui, appliquée sur le tégument, gagne de proche en proche, sans passer par la circulation générale. — Anesthésie localisée obtenue au moyen des éthers. — Emploi de l'éther ordinaire. — Refroidissement et évaporation activés par un courant d'air. — Appareil de Richardson. — Dangers dus à des mélanges explosifs. — Emploi de liquides plus volatils. — La chaleur spécifique du produit que l'on emploie doit être prise en considération. — Emploi du bromure d'éthyle. — Ses avantages à cause de son ininflammabilité. — Emploi du chlorure de méthyle. — Stypage. — Emploi de l'éther saturé de chlorure de méthyle. — Méthode indirecte de Lesser. — Emploi de procédés différents. — Froid : mélanges réfrigérants. — Emploi de l'acide carbonique : pierre de Memphis. — Narcotisation. — Substances déterminant la destruction des terminaisons nerveuses. — Anesthésie par la cocaïne. — Certains glucosides (ouabaïne et strophantine, boldoglucine) et alcaloïdes (gelsémine, boldine) partageraient avec la cocaïne la propriété d'exercer une action anesthésiante locale énergique. — Mode d'emploi de la cocaïne. — Instillations oculaires : solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 pour 200 ; exceptionnellement 4, 5 et 8 pour 100. — L'anesthésie est obtenue après un quart d'heure et dure une dizaine de minutes. — Nécessité d'espacer suffisamment le renouvellement des instillations pour l'entretien de l'anesthésie. — L'insensibilité de la cornée et de la conjonctive est complète, tandis que l'iris n'est que légèrement analgésié et continue à réagir aux impressions lumineuses. — Légère parésie de l'ac-

commodation. — L'insensibilisation est peu persistante et superficielle. — Contre-indications. — Accidents.

XIX[e] LEÇON

Mode d'emploi de la cocaïne. — Badigeonnages sur les muqueuses. — Solution de chlorhydrate à 2 pour 100, quelquefois même à 5 et 10 pour 100. — Insensibilisation et décongestion de la surface touchée. — L'action est d'autant plus énergique que la muqueuse est constituée par des éléments plus délicats et qu'elle est plus riche en terminaisons nerveuses superficielles. — Injections dermiques. — Les solutions de chlorhydrate de cocaïne, même très concentrées, ne produisent aucun effet par application sur la peau saine. — Effets des applications sur la peau dépouillée de son épiderme : il y a absorption seulement si la peau est complètement enlevée et si l'inflammation est intense. — Technique des injections intradermiques. — Méthode de M. Reclus. — Les injections doivent être faites avec une solution à 2 pour 100 et la quantité injectée ne doit pas dépasser 10 centimètres cubes (soit vingt centigrammes). — La cocaïne est le meilleur des anesthesiques locaux quand on réussit à localiser strictement son action. — Action physiologique de la cocaïne. — Action locale anesthésiante, vaso-constrictive. — Cette action locale peut être rapportée à deux ordres de phénomènes : *a*) anémie des tissus par constriction des vaisseaux et abaissement de la vitalité ; *b*) action de la cocaïne sur les expansions nerveuses terminales. — Les fibres sensitives sont atteintes les premières, comme le prouve l'action de contact de la cocaïne sur un nerf dénudé. — Action générale de la cocaïne : stimulation et même excitation à petite dose ; convulsions à doses élevées. — Influence du mode d'absorption et d'administration. — Variations suivant l'espèce animale : animaux à sang froid, pas de convulsions ; animaux à sang chaud, convulsions intenses. — Contraste de l'anesthésie tégumentaire et de la suractivité motrice. — Abolition des sens. — La sensibilité à la douleur est exaltée dans les troncs nerveux sensitifs. — Dose physiologique : excitant de l'axe encéphalo-médullaire, avec prédominance médullaire. — Dose toxique : convul-

sions, dues surtout à une action sur les zones motrices de l'encéphale. — Influence de la température sur les convulsions. — Relations entre la dose convulsivante et la masse cérébrale. — Tableau des expériences de M. Charles Richet.

XXe LEÇON

Action physiologique de la cocaïne. — Action sur l'homme. — Analgésie par action histo-chimique locale suspendant les fonctions physiologiques des cellules sensitives. — Effets généraux extrêmement variables. — La dose moyenne convulsivante est de 20 centigrammes de chlorhydrate de cocaïne. — Intoxication légère : la moelle est la première, et souvent la seule, intéressée. — Pâleur de la face et des téguments, due à la vaso-constriction traduisant l'excitation de la moelle ; vertiges, lipothymies, syncopes, par suite des modifications dans la circulation de l'encéphale. — Augmentation des battements du cœur et élévation de la pression sanguine par excitation de la moelle cervico-dorsale dans laquelle le sympathique prend ses fibres cardiaques. — Contraction des organes à muscles lisses par excitation du sympathique. — Quelquefois, localisation sur le bulbe (accidents du côté de la respiration), ou sur l'encéphale (phénomènes psychiques). — Maladresse du système musculaire et obtusion persistante de la sensibilité tactile. — Intoxication accentuée : convulsions, cyanose ; respiration embarrassée ; battements du cœur de moins en moins perceptibles ; mort dans le coma. — La cocaïne peut, jusqu'à un certain point, être envisagée comme un curare sensitif. — La cocaïne accroît la production calorifique ainsi que les déperditions ; elle détermine une notable augmentation des échanges nutritifs. — Son action est éminemment déperditrice. — Les doses thérapeutiques et toxiques sont impossibles à fixer d'une façon précise en raison de la variabilité individuelle des effets. — Accidents d'intoxication déterminés par l'emploi thérapeutique de la cocaïne. — La cocaïne détermine facilement l'explosion d'accidents névrosiques chez les prédisposés. — Réserves à faire dans son emploi pour les cachectiques, les cardiaques, les vieillards, les nerveux et les gens atteints d'affections rénales. —

Cocaïnisme chronique. — Accoutumance rapide. — Action sur les hémisphères cérébraux et la moelle. — Elimination et localisation. — La cocaïne comme antifermentescible. — Son action sur les infusoires. — L'action exercée par la cocaïne paraît en rapport avec l'activité chimique de la vie des cellules. — Etude chimique de la cocaïne. — Découverte. — Extraction. — Propriétés physiques et chimiques. — Métamorphoses. — L'ecgonine est un terme de dédoublement commun à la cocaïne et à tous les autres alcaloïdes extraits de la coca. — Parenté étroite entre l'ecgonine et la base tropine. — Constitution chimique de la cocaïne.

XXIe LEÇON

Etude du protoxyde d'azote. — Historique de sa découverte et de ses applications. — Préparation et purification. — Propriétés physiques et chimiques. — Action physiologique. — Le protoxyde d'azote, loin d'entretenir la respiration comme les combustions vives, asphyxie quand il est respiré seul. — Remarquable stabilité de ce gaz, à la température ordinaire, en présence des composés organiques et des corps organisés. — Il est incapable d'être utilisé par les éléments anatomiques : il arrête la germination des graines, il ne produit aucun changement dans le sang, les hématies ne l'absorbent pas.— Il exerce sur les phénomènes de la vie végétative une action momentanément suspensive. — Son élimination est très rapide. — Il n'exerce pas d'anesthésie locale appréciable. — La propriété anesthésique du protoxyde d'azote est complètement indépendante de l'effet asphyxique. — Effets produits par l'inhalation du mélange de protoxyde d'azote et d'air (méthode de H. Davy). — Le protoxyde d'azote pur anesthésie, mais tue par asphyxie ; le mélange d'air et de protoxyde d'azote n'asphyxie pas, mais il n'est pas anesthésique. — Différences dans l'état de la sensibilité et des réflexes chez les animaux respirant d'une part, du protoxyde d'azote pur ; d'autre part, un gaz inerte. — Le protoxyde d'azote agit sur l'élément nerveux ; cette action, inconnue dans son essence, est beaucoup moins profonde et accentuée que celle de l'éther et du chloroforme. — Effets produits par l'inhalation du protoxyde d'azote

pur (méthode d'Horace Wells). — Coïncidence du début de l'anesthésie avec l'asphyxie. — Le retour complet et rapide à l'état normal peut permettre des séries d'anesthésies brèves et intermittentes, séparées par des phases de sensibilité. — Applications à l'art dentaire. — La dose nécessaire varie de 8 à 120 litres: elle est, en moyenne, de 30 à 40 litres. — Il se produit des phénomènes d'excitation, de la cyanose et de l'asphyxie, mais pas d'anesthésie, quand on emploie du gaz sec et fraîchement préparé.

XXII° LEÇON

Action physiologique du protoxyde d'azote. — Effets produits par l'inhalation d'un mélange d'air et de protoxyde d'azote sous pression (Méthode de Paul Bert). — L'action des gaz sur l'être vivant est réglée par leur tension partielle. — Pour que le protoxyde d'azote agisse comme anesthésique, il est nécessaire qu'il soit dissous dans le plasma sanguin sous une pression de 1 atmosphère. — Dans le mélange, la dilution est compensée par la compression. — On a pu déterminer chez les animaux, à l'aide d'un pareil mélange, une anesthésie qui a été prolongée, sans inconvénients, durant 72 heures. — Le réveil n'est pas immédiat, comme avec le gaz pur. — Applications à la chirurgie. — Inconvénients : appareils et dispositifs. — Application à l'étude des phénomènes psychologiques. — Dissociation des facultés cérébrales : l'intelligence reparaît avant la sensibilité. — Anesthésies mixtes ou combinées — Association des anesthésiques à des narcotiques ou à des modificateurs du système nerveux. — Les premières recherches dans cette voie sont dues à Claude Bernard (1869). — Méthode de Claude Bernard, ou de Nüssbaum ; morphine et chloroforme. — L'action paralysante de la morphine sur les hémisphères cérébraux, puis sur la moelle, prépare à ressentir plus facilement les effets de l'anesthésie. — Avantages : plus d'excitation, plus d'irritation locale sur les premières voies respiratoires. — Inconvénients : facilite les syncopes respiratoires (dangers du chloroforme chez les morphinomanes). — Méthode de Forné : chloral et chloroforme. — Une petite dose de chloro-

forme suffit pour transformer l'action hypntique du choral pfs sren action anesthésique. — L'action du chloral sur le cœur lite les syncopes cardiaques ; mais l'apnée est moins favorisée que par la morphine. — Méthode de Trélat : chloral, morphine et chloroforme. — Pas d'excitation et emploi de faibles doses de chloroforme, mais période de retour très longue et danger des syncopes. — Méthode de Clover : éther et protoxyde d'azote. — Utilisation de la courte anesthésie déterminée par l'inhalation du protoxyde d'azote pour supprimer la phase d'excitation de l'éther. — Méthode d'Obalinsky : cocaïne et chloroforme. — Tentative empirique, justifiée cependant, par l'action de ces deux médicaments sur les éléments nerveux. — Méthode de Stéfani et Vachetta : alcool, chloroforme et éther. — L'alcool favorise la rapidité de l'action du chloroforme et de l'éther, mais diminue la résistance vitale. — Méthode de Dastre et Morat : atropine, morphine et chloroforme. — L'emploi de l'atropine équivaut à la section des nerfs vagues et empêche l'excitation du système modérateur cardiaque, péril constant de l'anesthésie. — Les phénomènes d'excitation sont enrayés par la morphine. — Cette méthode n'est pas exempte d'inconvénients, dont le principal est la susceptibilité exagérée pour l'atropine de certains sujets. — Elle présente, d'ailleurs, tous les avantages de la méthode de Claude Bernard et, de plus, ne détermine pas de modifications de la puissance respiratoire, pas d'effets nauséeux. — Calme absolu du patient. — Autres associations d'hypnotiques au chloroforme.

XXIII[e] LEÇON

Des hypnotiques. — Chloral. — Découverte. — Préparation et purification. — Propriétés physiques et chimiques. — Métamorphoses. — Hydrate de chloral. — Préparation. — Propriétés. — Caractères du corps pur. — Formes pharmaceutiques sous lesquelles il est employé. — Action physiologique. — Emploi par Liebreich en 1869. — Théorie du dédoublement par les alcalis. — Renouvellement de l'alcali dans le sang en circulation. — Action successive et régulière de l'alcali, et mise en liberté du chloroforme naissant qui se fixe aussitôt sur les ganglions du

cerveau, de la moelle et du cœur. — Vitesse de décomposition du chloral. — Travaux de Personne, Byasson, Follet. — Recherche du chloral dans le sang. — Action du formiate alcalin. — Action des trichloracétates. — L'acide formique s'oxydant aux dépens de l'oxygène du sang produirait un état asphyxique d'où dériverait l'hypnose. — Inactivité des formiates alcalins, soit directement, à haute dose ; soit indirectement, par absorption de formiate d'éthyle. — Recherches de Horand et Puech. — Décomposition du chloral dans le sang où on ne le retrouve plus en nature. — Expérience de Liebreich ; ingestion de chloral chez un lapin mis à la diète jusqu'à cessation de l'élimination des chlorures par l'urine. — Le formiate, produit de la transformation du chloral, est oxydé et passe dans les urines à l'état de bicarbonate alcalin. — Pour Liebreich et les partisans de cette théorie, le chloral se décomposerait dans le sang comme il le fait, *in vitro*, en présence des alcalis ; et son action se réduirait à la chloroformisation la plus lente que l'on puisse imaginer. — Le chloroforme agissant à l'état naissant expliquerait l'intensité de l'action pharmacodynamique pour d'aussi faibles doses. — Action déshydratante du formiate de potassium. — Cette propriété est insuffisante pour interpréter l'action du chloral ; le formiate d'éthyle ne possède, en effet, qu'un très faible pouvoir anesthésique.

XXIVe LEÇON

Action physiologique du chloral. — Théorie de l'action propre du chloral. — Objections à la théorie de Liebreich. — Diminution de l'alcalinité du sang. — Action d'autres dérivés du méthane. — Action des trichloracétates. — Impossibilité de démontrer, dans le sang ou dans l'air expiré, la présence du chloroforme en nature. — Nécessité de chauffer pour opérer, en présence des albuminoïdes, la décomposition du chloral par les alcalis dilués. — Le chloral est capable de former une combinaison avec les matières albuminoïdes. — Elimination du chloral à l'état d'acide urochloralique. — Exhalaison du chloral en nature par les poumons. — Divergences entre l'action pharmacodynamique du chloral et celle

du chloroforme. — Action presque instantanée du chloral en injections intra-veineuses. — Effets locaux du chloral : peau, muqueuses, injections hypodermiques. — Effets généraux du chloral. — Les effets sont les mêmes, à la rapidité et à l'intensité près, quelle que soit la voie d'introduction. — Variations avec les espèces et les individus. — Chez l'homme, une dose de 1 à 4 grammes est hypnotique ; et une dose de 4 à 6 grammes possède une action anesthésique plus ou moins accentuée. — Doses toxiques : accidents accompagnés d'insensibilité absolue (cornéale, conjonctivale, cutanée). — Mort par asphyxie, quelquefois par syncope cardiaque. — Les lésions cadavériques sont peu importantes et non constantes. — Susceptibilité de l'espèce et susceptibilité individuelle : tableaux de Nothnagel et Rossbach et de Falk. — L'action hypnotique s'excerce d'une façon plus intense sur les enfants que sur les adultes. — Phénomènes d'excitation chez les buveurs et les aliénés. — Les individus faibles et anémiques sont plus facilement et plus activement impressionnés. — Influence de l'état de l'individu au moment de l'absorption de la dose de chloral : émotion, états psychiques, ivresse, — tétanos, strychnine.

XXVe LEÇON

Action physiologique du chloral. — Action hypnotique. — L'action hypnotique du chloral est sa propriété la plus saillante et la plus remarquable. — Nature du sommeil chloralique. — Action anesthésique. — Cette action n'est pas comparable à celle du chloroforme, bien qu'elle soit incontestable. — La sensibilité, émoussée à petites doses, est complètement abolie à fortes doses. — Les injections intra-veineuses de chloral permettent de réaliser l'anesthésie chirurgicale. — Applications des injections intraveineuses de chloral à l'expérimentation physiologique. — Preuves de la disparition de la sensibilité. — La motilité seule est abolie avec le curare ; le chloral abolit, à la fois, la motilité et la sensibilité. — La sensibilité disparaît de la périphérie au centre, comme avec les autres anesthésiques. — Action du chloral sur le système nerveux. — Le chloral influence d'abord la substance grise des hémisphères cérébraux ; puis la moelle est atteinte à son

tour et perd successivement son pouvoir excito-moteur, son pouvoir sensitif, et enfin sa puissance réflexe. — Le chloral n'exerce aucune action appréciable sur les nerfs périphériques : la neurilité et la conductibilité restent absolument intactes.—La paralysie des réflexes est portée à un tel point que les spasmes tétaniques de la strychnine sont rendus impossibles. — Emploi du chloral dans le traitement des affections caractérisées par l'exagération ou la perversion de la réflectivité bulbo-spinale. — Traitement du tétanos et du strychnisme. — Action du chloral sur le système musculaire. — Troubles de l'appareil moteur. — Action possible sur les muscles de la vie organique. — Perte de la contractilité par contact direct de l'élément musculaire avec le chloral, par suite de son action sur les albuminoïdes. — Action sur le cœur et la circulation. — 1° Altérations macroscopiques du sang. — Moindre capacité des hématies pour l'oxygène. — 2° Action propre du chloral sur l'endocarde, le bulbe ou l'origine des nerfs accessoires dans le centre bulbo-spinal, les ganglions cardiaques ou le myocarde lui-même. — Affaiblissement notable et progressif des mouvements du cœur et diminution notable de la pression sanguine. — Action sur la respiration. — La respiration, ralentie aux doses moyennes, devient très superficielle et irrégulière aux doses fortes, et s'arrête (avant le cœur) aux doses massives. — Action sur la température. — L'abaissement de température, dû principalement à la diminution des échanges organiques, est plus considérable qu'avec l'éther ou le chloroforme. — Chloralisme chronique.

XXVIe LEÇON

Chloralose. — Découverte. — Préparation. — Propriétés physiques et chimiques. — Réactions. — Recherche. — Action physiologique. — Expériences de MM. Charles Richet et Hanriot. — Mode d'administration du chloralose. — L'ingestion stomacale, chez le chien, d'une dose de 50 centigrammes par kilog de poids vif, détermine d'abord une sorte d'état d'ivresse accompagné d'incoordination musculaire, auquel succède un sommeil profond.— Conservation et même exagération des réflexes. — La respiration,

le cœur, la pression artérielle restent normaux.—Aux doses massives, la mort survient pendant le sommeil, par arrêt respiratoire. — Aux doses faibles, on observe seulement de la somnolence, de l'exagération de l'excitabilité réflexe, de la tendance aux contractures, de l'incoordination des mouvements, des vertiges. — Variations des doses toxiques chez les animaux. — L'action du chloralose est d'autant plus accentuée, pour une même dose, que le système nerveux est plus impressionnable. — Le chloralose détermine une dissociation des diverses sensibilités : les animaux, très sensibles au bruit et à la succussion, sont insensibles aux excitations douloureuses. — Action sur les centres cérébraux. — Perte du cerveau moteur. — Etat de cécité psychique. — Insensibilité avec conservation des réflexes et apparente spontanéité. — Abolition de la sensibilité spéciale de certains sens (vision). — L'excitabilité cérébrale corticale est diminuée comme avec les anesthésiques. — Le chloralose est un poison surtout psychique, limitant son action à la zone corticale du cerveau et respectant les fonctions bulbaires et médullaires. — Action sur l'appareil respiratoire. — Léger ralentissement. — Respiration périodique. — Arrêt aux doses toxiques. — Action sur le cœur et la circulation. — Aucune action fâcheuse. — Le rhythme reste intact ; le pneumogastrique conserve son action ; il n'y a pas d'abaissement de pression. — La température, ainsi que les fonctions de l'appareil digestif, ne sont, en aucune façon, influencées par le chloralose. — Ce médicament ne produit chez l'homme, ni accumulation, ni accoutumance. — Le chloralose est un hypnotique très fidèle ; mais il est dépourvu d'action analgésique. — Il peut provoquer des troubles nerveux et déterminer la manifestation de névropathies latentes. — Il n'agit pas aussi bien que la morphine sur l'insomnie d'origine alcoolique.

XXVII[e] LEÇON

Sulfonal [Diéthylsulfone-diméthylméthane]. — Découverte. — Préparation. — Propriétés physiques et chimiques. — Réactions. — La solubilité du sulfonal, très faible dans l'eau pure, est faci-

litée par la présence du sel marin, de l'acide chlorhydrique, des peptones, du suc gastrique. — Action physiologique. — Troubles de motilité. — Troubles de sensibilité. — Sommeil avec léger degré de myosis et abaissement de température. — Doses de 60 à 80 centigrammes, chez les cobayes; impotence fonctionnelle, immobilité, résolution musculaire, torpeur, trépidation des membres, hyperesthésie et mort dans l'algidité. — L'hyperexcitabilité réflexe, notamment au simple attouchement, est un des phénomènes les plus marqués dans l'expérimentation sur les animaux. — Une dose de 20 centigrammes par kilog du poids vif est mortelle pour le chien. — Emploi chez l'homme. — Dose de 1 à 2 grammes, sommeil précédé de quelques phénomènes de torpeur et de paresse physique et surtout intellectuelle. — Le sommeil est profond, calme, sans rêves, durant au moins 5 à 6 heures, si le sujet est soustrait au bruit et aux excitations artificielles. — L'effet hypnotique est favorisé par l'ingestion du sulfonal au cours de la digestion. — On observe, dans certains cas, une sensation prolongée de fatigue après le réveil et même une prolongation atténuée des effets hypnotiques. — Les doses de 3 à 5 gr. doivent être considérées comme toxiques. — Symptômes de l'intoxication : lourdeur de tête, abattement profond, fatigue marquée, troubles de la motilité (titubation, état parétique), embarras de la parole, perte de la conscience. — La sensibilité tactile et la sensibilité à la douleur restent intactes, ainsi que les réflexes. — Action sur le cœur et la circulation. — Aucune perturbation : la pression et le rhythme ne changent pas. — Le sang veineux reste rutilant. — Théorie de l'arrêt des échanges pour interpréter l'action du sulfonal. — L'action du sulfonal sur le sang est insuffisamment connue et la théorie de l'arrêt des échanges ne peut expliquer complètement l'action physiologique. — Action sur la respiration et la température. — Le sulfonal n'exerce aucune influence sur le rhythme de la respiration. — L'influence exercée sur la température est irrégulière : en général, aux doses toxiques correspond de l'hypothermie; aux doses subtoxiques, une légère hyperthermie suivie d'hypothermie; aux doses faibles, les variations de température sont inconstantes et à peu près nulles. — La sécrétion urinaire est augmentée chez les ani-

maux. — La méthémoglobine apparaît dans l'urine des individus intoxiqués. — Le sulfonal ne produit pas d'accoutumance, mais on observe souvent l'accumulation. — Il n'est pas analgésique. — Inconvénients de son usage prolongé.

XXVIIIe LEÇON

Paraldéhyde. — Préparation et purification. — Propriétés physiques et chimiques. — Action physiologique. — L'action de la paraldéhyde s'exerce d'abord, et principalement, sur la substance grise. — Le sommeil est comateux, précédé quelquefois par une période d'agitation, et s'accompagne d'une diminution considérable de la sensibilité. — La moelle et le bulbe sont impressionnés à leur tour : l'anesthésie est complète et les réflexes ne se produisent plus que sous l'influence d'excitations très violentes. — L'action sur le sympathique se manifeste par de la contraction pupillaire. — L'action anesthésique ne se réalise qu'avec les doses toxiques. — Antagonisme entre la paraldéhyde et la strychnine. — La paraldéhyde détermine des altérations du sang et l'hémoglobinurie. — Action de la paraldéhyde sur les centres cardiaques. — Le nombre des contractions cardiaques diminue, en même temps que la pression s'abaisse. — Diminution d'amplitude et modification du rhythme respiratoire. — La paraldéhyde s'élimine par les poumons. — La mort se produit par arrêt de la respiration. — Action sur la température. — Action sur l'appareil digestif. — Importance du mode d'administration de la paraldéhyde, au point de vue de l'intolérance gastrique. — Formes pharmaceutiques sous lesquelles la paraldéhyde peut être administrée. — Accidents déterminés par la paraldéhyde.— Le sommeil qu'elle détermine est identique avec celui de l'ivresse. — L'alcoolisme chronique est une conséquence de l'usage prolongé de la paraldéhyde. — Notions générales sur d'autres agents hypnotiques peu employés ou insuffisamment étudiés. — Trional. — Tétronal. — Hydrate d'amylène [Diméthyl-éthyl-carbinol]. — Supérieur à la paraldéhyde, mais inférieur aux autres hypnotiques précédemment étudiés. — Il est dépourvu de pouvoir analgésique. — Monochloral-antipyrine [Hypnal] et bichloral-anti-

pyrine. — Ils agissent, en général, comme le chloral et sont plutôt inférieurs à ce médicament. — Hypnone [acétophénone]. — Mauvais hypnotique; à cause de son action irritante locale et de son pouvoir asphyxique sur le sang. — L'hypnone abaisse la pression sanguine, possède une influence fâcheuse sur la respiration et augmente l'excitabilité de la moelle. — Uréthane [Carbonate d'éthyle]. — Chloral-uréthane [Ural]. — Ethyl-chloral-uréthane. [Somnal]. — Méthylal. — Butyl-chloral. — Croton-chloral. — Bromure de potassium. — Alcaloïdes hypnotiques : morphine, codéine, hyoscine, hopéine.

Les autres leçons du semestre d'hiver (1) de 1893-1894, ont été consacrées à des conférences pratiques de pharmacographie et de pharmacognosie : elles ont eu pour but l'étude des produits médicamenteux et des drogues simples d'origine végétale.

(1) Ces leçons ont lieu une fois par semaine, pendant toute l'année, au laboratoire de pharmacologie.

TABLE DES MATIÈRES

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

Dijon, imprimerie Darantiere, rue Chabot-Charny, 65.